

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Okrido e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Okrido è una soluzione orale contenente 6 mg/ml del glucocorticoide prednisolone in forma di prednisolone sodio fosfato (PSP). Le indicazioni proposte per Okrido soluzione orale 6 mg/ml comprendono un'ampia gamma di condizioni per le quali è necessaria una terapia antinfiammatoria/immunosoppressiva sintomatica. Le indicazioni e la posologia sono coerenti con quelle del medicinale di riferimento citato, Prednisolone Tablets Sovereign (compresse solubili da 5 mg).

Uno dei principali eccipienti in Okrido è il sorbitolo, che è integrato come dolcificante ed è presente nel medicinale alla concentrazione di 500 mg/ml (alla dose più elevata il quantitativo totale è pari a 8,3 g). Il sorbitolo è un alcool di zucchero non assorbibile, usato nelle formulazioni "senza zucchero" perché non cristallizza attorno al tappo e in corrispondenza dell'estremità del collo della bottiglia. Il medicinale di riferimento menzionato, Prednisolone Tablets Sovereign (compresse solubili da 5 mg), non contiene sorbitolo e va sciolto in acqua al momento della somministrazione.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base del mutuo riconoscimento (MAA) per Okrido come medicinale generico è stata presentata nel Regno Unito ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. Il Regno Unito ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base di un'esenzione dall'esecuzione di uno studio di bioequivalenza. Tuttavia, durante la procedura di mutuo riconoscimento (MRP), gli Stati membri Germania e Paesi Bassi erano del parere che la richiesta di esenzione dallo studio di bioequivalenza in base ai criteri del sistema di classificazione biofarmaceutico (*Biopharmaceutical Classification System*, BSC) non fosse stata adeguatamente giustificata e che, per tale ragione, Okrido avrebbe potuto rappresentare un potenziale grave rischio per la salute pubblica. Nel corso della successiva procedura di deferimento al CMDh non è stato possibile raggiungere un accordo poiché i Paesi Bassi hanno mantenuto la loro obiezione. Pertanto il CMDh ha sottoposto la questione al CHMP attraverso una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

I dati presentati dal titolare dell'AIC a sostegno di tale richiesta sono stati valutati e sono sintetizzati di seguito.

- Solubilità e dissoluzione

L'ingrediente attivo in Okrido, prednisolone sodio fosfato, è "liberamente solubile in acqua" (Ph Eur). Ai sensi delle Linee guida del CHMP sulla ricerca della bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), una sostanza farmacologica è considerata altamente solubile se la singola dose più elevata somministrata come formulazione(i) a rilascio immediato si dissolve completamente in 250 ml di soluzione tampone con pH compreso tra 1 e 6,8 alla temperatura di $37\pm1^{\circ}\text{C}$. Nel caso di Okrido ciò equivale a 0,536 mg/ml per prednisolone fosfato. Il titolare dell'AIC ha fornito dati relativi alla solubilità da cui emerge che prednisolone sodio fosfato (PSP) viene completamente dissolto in acqua alla concentrazione di ~ 8,9 mg/ml e che prednisolone rimane in soluzione nell'intervallo di pH compreso tra 1 e 8.

La solubilità e/o la dissoluzione non sono pertanto considerate un fattore limitante in termini di assorbimento *in vivo*.

- Permeabilità/assorbimento

Il richiedente ha presentato i risultati di un'indagine *in vitro* della permeabilità di prednisolone utilizzando una metodologia convalidata basata sul modello di cellule Caco-2 in monostrato.

I risultati indicano che la permeabilità di prednisolone è elevata se la sostanza viene applicata direttamente, come in Okrido o nelle compresse solubili a base di prednisolone. Dopo il trasporto attraverso il monostrato di cellule Caco-2, prednisolone è stato recuperato in percentuali comprese tra l'84% e il 106% della dose applicata, nel caso sia di prednisolone sodio fosfato, sia di Okrido soluzione orale, sia del medicinale di riferimento Prednisolone Sovereign compressa solubile. Tali dati rispecchiano i dati della letteratura sulla biodisponibilità di prednisolone.

In sintesi, i risultati dell'indagine *in vitro* della permeabilità di prednisolone condotta usando il modello di cellule Caco-2 hanno mostrato che prednisolone esprime un'alta permeabilità, caratteristica delle sostanze della classe I del BCS, e che la permeabilità di prednisolone non è compromessa dalla presenza dell'eccipiente sorbitolo in Okrido. I dati relativi alla permeabilità rispecchiano i dati tratti dalla letteratura, i quali indicano che prednisolone è rapidamente e quasi completamente assorbito passivamente nel tratto gastrointestinale alto.

- **Eccipienti**

L'eccipiente sorbitolo è disponibile in Okrido (500 mg/ml) e non nel medicinale di riferimento. Considerando che il medicinale di riferimento e Okrido sono somministrati come soluzioni orali, si applica la seguente disposizione dell'appendice II della Linea guida sulla ricerca della bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

"Soluzioni orali

Se il prodotto in prova è una soluzione orale acquosa al momento della somministrazione e contiene un principio attivo alla stessa concentrazione di una soluzione orale approvata, si può concedere un'esenzione dall'esecuzione degli studi di bioequivalenza. Tuttavia, se gli eccipienti possono influenzare il transito gastrointestinale (per esempio, sorbitolo, mannitol, ecc.), l'assorbimento (per esempio, surfattanti o eccipienti che possono agire sulle proteine deputate al trasporto), la solubilità in vivo (per esempio, cosolventi) o la stabilità in vivo del principio attivo, si dovrebbe effettuare uno studio di bioequivalenza, a meno che le differenze nei quantitativi di tali eccipienti non possano essere adeguatamente giustificate mediante riferimenti ad altri dati. Gli stessi requisiti in caso di somiglianza degli eccipienti si applicano alle soluzioni orali per le esenzioni dall'esecuzione di studi di bioequivalenza (cfr. l'appendice III, sezione IV.2 Eccipienti)."

Il titolare dell'AIC ha presentato dati clinici pubblicati (Lucas-Bouwmann 2001¹) a supporto dell'assenza di un effetto clinicamente rilevante del sorbitolo sull'assorbimento di prednisolone. Compresse di prednisolone sbriciolate sono state messe a confronto con prednisolone sciroppo (con sorbitolo) in bambini con asma acuta, utilizzando la dispnea come endpoint clinico. Gli autori dello studio non hanno rilevato alcuna differenza nei punteggi relativi alla dispnea e hanno concluso in favore dell'equivalenza terapeutica, che implica anche una bioequivalenza.

Il titolare dell'AIC ha altresì fornito l'abstract di uno studio osservazionale (Staubach 2010²) per corroborare l'efficacia clinica della soluzione orale a base di prednisolone contenente sorbitolo in pazienti ricoverati d'urgenza con orticaria e/o edema di Quincke. L'efficacia è stata misurata dai pazienti e dal medico in base al grado di risoluzione dei sintomi oltre che a sicurezza e tollerabilità. La rapida scomparsa dei sintomi era paragonabile a quella osservata con la terapia endovenosa con prednisolone; sono state inoltre confermate sicurezza e tollerabilità.

¹ M E Lucas-Bouwman, R J Roorda, F G A Jansman, P L P Brand (2001). Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? Arch Dis Child; 84:347-348.

² Staubach P (2010). Anwendungsbeobachtung der NRF-Rezeptur „Prednisolon-Saft“ an der Universitäts-Hautklinik Mainz. Symposium der GD-Fachgruppe Magistralrezepturen: Neues zur Qualitätssicherung dermatologischer Rezepturen

Le dichiarazioni degli esperti scientifici fornite dal titolare dell'AIC suggeriscono che prednisolone viene rapidamente e quasi completamente assorbito passivamente dal tratto gastrointestinale alto (stomaco, duodeno e intestino tenue) prima di raggiungere il colon, dove il sorbitolo, a una concentrazione sufficientemente elevata, può esercitare un effetto di tipo lassativo osmotico.

È noto che il sorbitolo, in seguito al suo effetto osmotico, può accrescere la motilità gastrointestinale, riducendo così la durata del transito gastrointestinale, il che a sua volta può diminuire l'assorbimento dei farmaci. Infatti, Chen et al³ (2007)⁴ hanno dimostrato che, in presenza di sorbitolo, il Cmax e l'AUC di ranitidina (classe III del BCS, sostanza a bassa permeabilità) si riducono significativamente mentre soltanto il Cmax di metoprololo (classe I del BCS, sostanza a elevata permeabilità) è influenzato in maniera simile. Tuttavia, tenendo conto dell'elevata solubilità e dell'assorbimento rapido e quasi completo lungo tutto l'intestino tenue, il CHMP era del parere che la quantità di prednisolone assorbita non sia compromessa in maniera significativa dal minor tempo di permanenza della dose somministrata in ciascun tratto intestinale o dal minor tempo di permanenza in tutto l'intestino.

Raccomandazione

Sia Okrido che il medicinale di riferimento devono essere sciolti in acqua prima della somministrazione e sono considerati soluzioni orali, caratterizzate da un'elevata solubilità nel range di pH fisiologico del tratto gastrointestinale. La solubilità e la dissoluzione non sono pertanto considerate un fattore limitante in termini di assorbimento *in vivo*.

La permeabilità è stata esaminata usando il modello di cellule Caco-2 coltivate *in vitro* e i risultati ottenuti dimostrano che prednisolone esprime un'elevata permeabilità, caratteristica delle sostanze della classe I del BCS, e che la permeabilità di prednisolone non è compromessa in maniera significativa dalla presenza dell'excipiente sorbitolo in Okrido. I dati relativi alla permeabilità rispecchiano i dati disponibili in letteratura, i quali indicano che prednisolone viene rapidamente e quasi completamente assorbito passivamente nel tratto gastrointestinale alto.

In base al modello di cellule Caco-2 in monostato coltivate *in vitro* (modello di saggio di permeabilità), alla letteratura pubblicata e alla spiegazione orale fornita dal titolare dell'AIC il 26 giugno 2013, il CHMP è del parere che l'esenzione sia accettabile e, pertanto, è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici per Okrido nelle indicazioni proposte è favorevole.

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento trasmessa dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.
- Il comitato ha riesaminato tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per valutare il potenziale grave rischio per la salute pubblica in relazione all'efficacia e alla sicurezza di Okrido 6 mg/ml di soluzione orale.
- Il comitato ha ritenuto che l'esenzione concessa rispetto all'esecuzione di uno studio di biodisponibilità *in vivo* per Okrido fosse accettabile perché:
 - sia Okrido che il medicinale di riferimento devono essere sciolti in acqua prima della somministrazione e sono considerati soluzioni orali, caratterizzate da un'elevata solubilità nel range di pH fisiologico del tratto gastrointestinale. Di conseguenza, la

³ Chen M, Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

⁴ Chen M, Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

solubilità e/o la dissoluzione non sono considerate un fattore limitante in termini di assorbimento *in vivo*;

- prednisolone (come sodio fosfato) esibisce un'elevata permeabilità, come dimostrato dal modello di permeabilità tramite cellule Caco-2 *in vitro*, e la permeabilità di Okrido non è compromessa dall'eccipiente sorbitolo;
 - prednisolone è rapidamente e quasi completamente assorbito nel tratto gastrointestinale alto.
- Il comitato ha altresì tenuto conto dei dati disponibili in letteratura che sono stati presentati, da cui emerge che il sorbitolo presente nelle soluzioni orali a base di prednisolone non produce un effetto clinicamente rilevante in termini di efficacia e sicurezza, pur ammettendo che questa letteratura è meno pertinente nella valutazione dell'esenzione.
 - Il comitato pertanto ha concluso che l'esenzione dallo studio di bioequivalenza è giustificata e che il rapporto rischi/benefici per Okrido nelle indicazioni proposte è favorevole,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo del medicinale rimangono invariati rispetto alle versioni definitive ottenute nel corso della procedura del gruppo di coordinamento e riportate nell'allegato III del presente parere.