

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS PRIIMTI PALANKIĄ NUOMONĘ

Mokslinės išvados

Okrido ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Okrido yra geriamasis tirpalas, kurio sudėtyje yra 6 mg/ml gliukokortikoido prednizolono prednizolono natrio fosfato (PNF) forma. Pasiūlytos Okrido 6 mg/ml geriamojo tirpalo indikacijos – labai įvairios ligos, kuriomis sergant būtinas simptominis gydymas priešuždegiminiais vaistais ir (arba) imunosupresantais. Okrido indikacijos ir dozavimas atitinka paraiškoje nurodyto referencinio vaistinio preparato Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg tirpinamosios tabletės) indikacijas ir dozavimą.

Viena pagrindinių Okrido pagalbinių medžiagų yra sorbitolis, kuris į vaisto sudėtį įtrauktas kaip saldiklis; jo koncentracija vaistiniame preparate yra 500 mg/ml (iš viso didžiausioje vaisto dozėje yra 8,3 g sorbitolio). Sorbitolis yra neabsorbuojamas cukraus alkoholis, kuris naudojamas vadinamuosiuose becukriuose preparatuose, kadangi nesikristalizuoja apie buteliuko angą ir gaubtelį. Minėto referencinio vaistinio preparato Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg tirpinamosios tabletės) sudėtyje nėra sorbitolio ir vartojant šį vaistą, tabletę rekomenduojama ištirpinti vandenyje.

Paraiška gauti Okrido, kaip generinio vaistinio preparato, rinkodaros leidimą pagal savitarpio pripažinimo procedūrą pateikta Jungtinėje Karalystėje, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi, ir šį rinkodaros leidimą Jungtinė Karalystė suteikė remdamasi leidimu nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų (angl. *biowaiver*). Tačiau savitarpio pripažinimo procedūros metu valstybės narės Vokietija ir Nyderlandai laikėsi nuomonės, kad prašymas suteikti biofarmacinės klasifikacijos sistema (BKS) grindžiamą leidimą nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų buvo nepakankamai pagrįstas ir kad dėl to Okrido gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Vėliau pradėtos kreipimosi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)) procedūros metu susijusioms šalims nepavyko susitarti, nes Nyderlandai toliau tam prieštaravo. Todėl CMD(h) perdavė šį klausimą svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) pagal 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Įvertinti kartu su šia paraiška rinkodaros leidimo turėtojo pateikti duomenys; toliau pateikiama jų santrauka.

▪ Tirpumas ir tirpimas

Aktyvusis Okrido elementas prednizolono natrio fosfatas „gerai tirpsta vandenyje“ (Europos farmakopėja (Ph Eur). Pagal CHMP biologinio lygiavertiškumo tyrimo gaires (angl. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) vaistinė medžiaga laikoma labai tirpia, jeigu didžiausia viena jos dozė, vartojama greito atpalaidavimo preparato (-ų) forma, visiškai ištirpsta 250 ml buferių, kurių pH svyruoja nuo 1 iki 6,8, esant 37 ± 1 °C temperatūrai. Okrido atveju, tai prilygsta 0,536 mg prednizolono fosfato/ml. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tirpumo duomenis, iš kurių matyti, kad prednizolono natrio fosfatas (PNF) visiškai ištirpsta vandenyje esant maždaug 8,9 mg/ml koncentracijai ir kad prednizolonas išlieka tirpale, kai pH svyruoja nuo 1 iki 8.

Todėl tirpumas ir (arba) tirpimas nelaikomi ribojančiu veiksniu *in vivo* absorbcijos atžvilgiu.

▪ Skvarba/absorbcija

Pareiškėjas pateikė prednizolono skvarbos *in vitro* tyrimo, kuris atliktas naudojant patvirtintą metodiką, t. y. Caco-2 ląstelių monosluoksnių modelį, rezultatus.

Iš šių rezultatų matyti, kad prednizolonas, nesvarbu, ar naudojamas tiesiogiai ant paviršiaus, vartojamas Okrido ar tirpinamųjų tablečių forma, yra labai skvarbus. Vaistinius preparatus perleidus per Caco-2 ląstelių monosluoksnį, regeneruota 84–106 % prednizolono natrio fosfato, Okrido geriamojo tirpalo arba referencinio vaistinio preparato Prednisolone Sovereign tirpinamosios tabletės forma panaudotos prednizolono dozės. Tai atitinka literatūroje skelbiamus prednizolono biologinio įsisavinamumo duomenis.

Taigi, prednizolono skvarbos *in vitro* tyrimo, kuris atliktas taikant Caco-2 ląstelių modelį, rezultatai parodė, kad prednizolonas yra labai skvarbus (tai yra BKS I klasės medžiagų savybė) ir kad Okrido sudėtyje esanti pagalbinė medžiaga sorbitolis neturi įtakos prednizolono skvarbai. Skvarbos duomenys panašūs į turimus duomenis iš literatūros, iš kurių matyti, kad prednizolonas greitai ir pasyviai beveik visiškai absorbuojamas iš viršutinės virškinimo trakto dalies.

- Pagalbinės medžiagos

Okrido (500 mg/ml) sudėtyje yra veikliosios medžiagos sorbitolio, kurio referenciniame vaistiniame preparate nėra. Atsižvelgiant į tai, kad vartojimo metu referencinis vaistinis preparatas ir Okrido yra geriamieji tirpalai, taikytina ši biologinio lygiavertiškumo tyrimo gairių (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1) II priedo nuostata:

„Geriamieji tirpalai

Jeigu vartojimo metu tiriamasis preparatas yra vandeninis geriamasis tirpalas ir jo sudėtyje esančios veikliosios medžiagos koncentracija yra tokia pati, kaip patvirtinto geriamojo tirpalo, galima leisti nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų. Bet jeigu pagalbinės medžiagos gali paveikti veikliosios medžiagos slinkimą virškinimo traktu (pvz., sorbitolis, manitolis ir kt.), absorbciją (pvz., paviršinio aktyvumo medžiagos arba pagalbinės medžiagos, kurios gali paveikti transporto baltymus), tirpumą in vivo (pvz., gretutiniai tirpikliai) arba stabilumą in vivo, biologinio lygiavertiškumo tyrimas turėtų būti atliekamas, nebent šių pagalbinių medžiagų kiekių skirtumus galima atitinkamai pagrįsti kitais duomenimis. Geriamųjų tirpalų pagalbinių medžiagų panašumui keliami tokie patys reikalavimai, kaip prašant leidimo nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų (žr. III priedą, IV.2 skyrių „Pagalbinės medžiagos“).“

Siekdamas patvirtinti, kad sorbitolis neturi kliniškai reikšmingo poveikio prednizolono absorbcijai, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė leidiniuose paskelbtus klinikinių tyrimų duomenis (Lucas-Bouwman, 2001¹). Susmulkintos prednizolono tabletės buvo lyginamos su prednizolono sirupu (su sorbitoliu) gydant ūmia astma sergančius vaikus, naudojant dispnėją kaip klinikinį kritinį atskaitos tašką. Tyrimo autoriai nustatė, kad dispnėjos vertinimo balų sumos buvo vienodos, ir priėjo prie išvados, kad šie preparatai yra terapiniu požiūriu lygiaverčiai, o kartu ir biologiškai lygiaverčiai.

Taip pat, siekdamas patvirtinti geriamojo prednizolono tirpalo, kurio sudėtyje yra sorbitolio, klinikinį veiksmingumą gydant pacientus, kuriems pasireiškia urtikarijos ir (arba) Kvinkės edemos simptomai ir reikia skubos medicininės pagalbos, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė stebėjimo tyrimo (Staubach, 2010²) anotaciją. Vaistinio preparato veiksmingumą vertino pacientai ir gydytojas, kurie balais įvertino simptomų eigą, taip pat vaistinio preparato saugumą ir toleravimą. Simptomai praėjo panašiai taip pat greitai, kaip vartojant švirkščiamąjį prednizoloną; vaistinio preparato saugumas ir toleravimas buvo įrodyti.

Rinkodaros leidimo turėtojo pateiktos mokslinės ekspertų ataskaitos leidžia manyti, kad prednizolonas greitai ir pasyviai beveik visiškai absorbuojamas iš viršutinės virškinimo trakto dalies (skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir plonosios žarnos) iki jam pasiekiant gaubtinę žarną, kur

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.

susidarius pakankamai didelei sorbitolio koncentracijai, gali pasireikšti šioks toks osmosinis liuosinamasis šios pagalbinės medžiagos poveikis.

Pripažįstama, kad sorbitolis – dėl jo osmosinio poveikio – gali padidinti virškinimo trakto judrumą, taip sutrumpindamas vaistinio preparato slinkimo virškinimo traktu laiką, todėl gali sumažinti jo absorbciją. Iš tiesų *Chen et al*³ (2007)⁴ įrodė, kad kai vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio, ranitidino (BKS III klasė, mažos skvarbos medžiaga) didžiausia koncentracija (C_{max}) ir plotas po kreive (AUC) yra gerokai mažesni, o metoprololio (BKS I klasės, didelės skvarbos medžiaga) atveju panašus poveikis pasireiškė tik jo C_{max}. Tačiau atsižvelgdamas į didelį prednizolono tirpumą bei greitą ir beveik visišką jo absorbciją visose plonosios žarnos dalyse, CHMP laikėsi nuomonės, kad sutrumpėjęs suvartotos jo dozės buvimo laikas kurioje nors žarnyno dalyje arba sutrumpėjęs bendras jos buvimo žarnyne laikas neturės reikšmingo poveikio absorbuojamam jo kiekiui.

Rekomendacija

Ir Okrido, ir referencinis preparatas prieš vartojimą ištirpinami vandenyje ir laikomi geriamaisiais tirpalais, ir yra labai tirpūs esant fiziologiniam virškinimo trakto pH intervalui. Tirpumas ir (arba) tirpimas nelaikomi ribojančiu veiksmu *in vivo* absorbcijos atžvilgiu.

Skvarba buvo tiriama naudojant *in vitro* Caco-2 ląstelių monosluoksnių modelį, o rezultatai parodė, kad prednizolonas yra labai skvarbus, kaip BKS I klasės medžiagos, ir kad Okrido sudėtyje esantis sorbitolis neturi reikšmingo poveikio prednizolono skvarbai. Skvarbos duomenys panašūs į informaciją, pateikiamą turimoje literatūroje, iš kurios matyti, kad prednizolonas greitai ir pasyviai beveik visiškai absorbuojamas viršutinėje virškinimo trakto dalyje.

Remdamasis *in vitro* tyrimo, kuris atliktas taikant Caco-2 ląstelių monosluoksnių modelį (skvarbos tyrimo modelį), rezultatais, paskelbta literatūra ir rinkodaros leidimo turėtojo 2013 m. birželio 26 d. pateiktu žodiniu paaiškinimu, CHMP laikosi nuomonės, kad leidimas nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų yra priimtinas, todėl priėjo prie išvados, kad pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo Okrido naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas priimti palankią nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvaustė pranešimą apie kreipimąsi, kurį vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi inicijavo Jungtinė Karalystė;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos rinkodaros leidimas turėtojas pateikė siekdamas išspręsti galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą dėl Okrido 6 mg/ml geriamojo tirpalo veiksmingumo ir saugumo;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad vietoj Okrido *in vivo* biologinio įsisavinamumo tyrimo kartu su paraiška pateiktas leidimas nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų yra pagrįstas, nes:
 - ir Okrido, ir referencinis preparatas prieš vartojimą ištirpinami vandenyje ir laikomi geriamaisiais tirpalais, ir yra labai tirpūs esant fiziologiniam virškinimo trakto pH intervalui. Todėl tirpumas ir (arba) tirpimas nelaikomi ribojančiu veiksmu *in vivo* absorbcijos atžvilgiu;
 - naudojant *in vitro* Caco-2 ląstelių skvarbos modelį, nustatyta, kad prednizolonas (natrio fosfato forma) yra labai skvarbus, o pagalbinė medžiaga sorbitolis neturi įtakos Okrido skvarbai;

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.

- prednizolonas greitai ir beveik visiškai absorbuojasi viršutinėje virškinimo trakto dalyje;
- taip pat komitetas, – nors ir pripažindamas, kad ši literatūra ne tokia svarbi svarstant leidimą nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų, – atkreipė dėmesį į pateiktus duomenis iš literatūros, kurie patvirtino, jog geriamuosiuose prednizolono tirpaluose esantis sorbitolis neturės kliniškai reikšmingo poveikio jų veiksmingumui ir saugumui;
- todėl komitetas priėjo prie išvados, kad leidimas nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų pagrįstas, o pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo Okrido naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

CHMP rekomendavo suteikti vaistinio preparato Okrido, kurio preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie, kokie buvo suderinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip galutinės šių dokumentų versijos, kaip nurodyta šios nuomonės III priede, rinkodaros leidimą.