

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS POZITĪVAM ATZINUMAM

Zinātniskie secinājumi

Okrido un sinonīmisko nosaukumu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Okrido ir šķīdums iekšķīgai lietošanai, kas satur 6 mg / ml glikokortikoīda prednizolona, kas ir prednizolona nātrija fosfāta (PSP) formā. *Okrido* iekšķīgi lietojamā šķīduma 6 mg/ml ieteiktās indikācijas ietver plašu slimību spektru, kur nepieciešama simptomātiska pretiekaisuma/imūnsupresīva terapija. Indikācijas un devas atbilst atsauces zālēm, kas šajā gadījumā ir *Prednisolone Tablets Sovereign* (5 mg šķīstošas tabletes).

Viena no galvenajām *Okrido* palīgvielām ir sorbīts, kas ir saldinātājs un kura koncentrācija ir 500 mg/ml (kopējais daudzums pie augstākās devas ir 8,3 g). Sorbīts ir neabsorbējams cukura spirts, ko izmanto sastāvos, kuros nav cukura, jo tas neizkristalizējas ap pudeles kakliņu un vāciņu. Minētās atsauces zāles *Prednisolone Tablets Sovereign* (5 mg šķīstošas tabletes) nesatur sorbītu, un pirms lietošanas ir ieteicams izšķīdināt tās ūdenī.

Okrido savstarpējās atzīšanas reģistrācijas apliecības pieteikums (MAA) bija iesniegts Apvienotajā Karalistē kā ģenēriskām zālēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu 1. punktu, un reģistrācijas apliecība tika izsniegta Apvienotajā Karalistē, pamatojoties uz atbrīvojumu no bioekvivalences pētījumiem. Tomēr, veicot savstarpējās atzīšanas procedūru (MRP), Vācija un Nīderlande puda uzskatu, ka atbrīvojuma prasība no bioekvivalences pētījumiem nav pietiekami pamatota un ka tādēļ *Okrido* varētu būt potenciāli nopietns risks sabiedrības veselībai. CMDh pārvērtēšanas procedūras laikā netika panākta vienprātība, jo Nīderlandei joprojām bija iebildumi. Tāpēc CMDh nosūtīja lietu CHMP, izmantojot 29. panta 4. punktā minēto pārvērtēšanas procedūru.

Tika izskatīti reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati, lai pamatotu šo pieteikumu, un tā kopsavilkums ir sniegts turpmāk:

- šķīdība un izšķīšana

Okrido aktīvā sastāvdaļa prednizolona nātrija fosfāts, ir "brīvi šķīstošs ūdenī" (Eiropas farmakopeja). Saskaņā ar CHMP bioekvivalences noteikšanas vadlīnijām (CPMP/EWP/QWP/1401/98 1. red.) zāļu vielu uzskata par ļoti šķīstošu, ja augstākā vienreizēja deva, lietojot kā tūlītējas darbības zāļu formu, ir pilnībā izšķīdusi 250 ml buferšķīdumā pH 1–6,8 diapazonā pie 37°C ± 1°C. *Okrido* gadījumā tas atbilst 0,536 mg/ml prednizolona fosfāta. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis šķīdības datus, kas liecina, ka prednizolona nātrija fosfāts (PSP) pilnībā izšķīst ūdenī ~8,9 mg/ml koncentrācijā un ka prednizolons paliek šķīdumā pH diapazonā no 1 līdz 8.

Šķīdība un/vai izšķīšana nav uzskatāmi par ierobežojošiem faktoriem attiecībā uz absorbciju *in vivo*.

- caurlaidība/absorbcija

Pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis rezultātus par prednizolona caurlaidības izmeklēšanu *in vitro*, izmantojot validētu metodiku, kas ietver Caco-2 monoslāņa šūnu modeli.

Šie rezultāti liecina, ka prednizolona caurlaidība ir augsta, lietojot *Okrido* vai prednizolona šķīstošās tabletes. Pēc pārvietošanās pa Caco-2 šūnu monoslāni prednizolons tika atgūts no 84 % līdz 106 % no piemērotās devas kā prednizolona nātrija fosfāts, *Okrido* šķīdums iekšķīgai lietošanai vai kā atsauces zāles *Prednisolone Tablets Sovereign* (5 mg šķīstošas tabletes). Tas atbilst literatūras datiem par prednizolona bioloģisko pieejamību.

Prednizolona caurlaidības izmeklēšanas rezultāti *in vitro*, izmantojot Caco-2 šūnu modeli liecina, ka prednizolons uzrāda augstu caurlaidību, tam ir BCS I klases vielu īpašības un prednizolona

caurlaidību neietekmē *Okrido* palīgviela sorbīts. Caurlaidības dati sakrīt ar pieejamiem literatūras datiem, kas liecina, ka prednizolons ātri un gandrīz pilnībā pasīvā veidā absorbējas no augšējā gremošanas trakta.

- palīgvielas

Okrido sastāvā ir palīgviela sorbīts (500 mg/ml), kuras atsaucē zālēs nav. Ņemot vērā, ka atsaucē zāles un *Okrido* ir iekšķīgi lietojamas, Bioekvivalences izmeklēšanas vadlīniju (CPMP/EWP/QWP/1401/98, 1. red.) II pielikumā jāveic šāds ieteiktais papildinājums:

"Šķīdums orālai lietošanai

Ja testa zāles ir ūdeni saturošs šķīdums orālai lietošanai un satur aktīvo vielu tādā pašā koncentrācijā kā apstiprināts šķīdums orālai lietošanai, bioekvivalences pētījumus var atcelt. Tomēr, ja palīgvielas var ietekmēt pārvietošanos pa kuņģa-zarnu traktu (piemēram, sorbīts, mannīts u. c.), absorbciju (piemēram, virsmas aktīvās vielas vai palīgvielas, kas var ietekmēt transporta proteīnus), in vivo šķīdību (piemēram, papildus šķīdinātāji) vai aktīvās vielas in vivo stabilitāti, būtu jāveic bioekvivalences pētījums, izņemot gadījumus, kad šo palīgvielu daudzuma atšķirības var pietiekami pamatot, atsaucoties uz citiem datiem. Tādas pašas prasības attiecībā uz līdzīgām palīgvielām attiecas gan uz šķīdumiem orālai lietošanai, gan uz atbrīvojumu no bioekvivalences pētījumiem (skatīt III pielikuma IV.2 daļu "Palīgvielas")."

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis publicētos klīniskos datus (*Lucas-Bouwman 2001*¹), lai pamatotu, ka sorbītam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz prednizolona absorbciju. Sasmalcinātas prednizolona tabletes tika salīdzinātas ar prednizolona sīrupu (ar sorbītu) bērniem, kuri slimo ar akūtu astmu, izmantojot aizdusu kā klīnisko beigu punktu. Pētījuma autori konstatēja, ka nebija aizdusas rādītāju atšķirību, un secināja terapeitisko līdzvērtību, norādot arī bioekvivalenci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir arī iesniedzis novērošanas pētījuma kopsavilkumu (*Staubach 2010*²), lai pamatotu prednizolona šķīduma orālai lietošanai, kas satur sorbītu, klīnisko efektivitāti neatliekamās medicīniskās palīdzības pacientiem ar nātreni un/vai Kvinkes tūsku. Efektivitāti noteica pēc pacienta un ārsta vērtējuma par simptomu mazināšanos, kā arī drošumu un panesamību. Simptomu ātra izšķirtspēja bija salīdzināma ar intravenozu prednizolona terapiju, un tika pierādīts drošums un panesamība.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis zinātnisko ekspertu atzinumus, kas apliecina, ka prednizolons ātri un gandrīz pilnībā pasīvā veidā absorbējas no augšējā gremošanas trakta (kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un tievās zarnas), nesasniedzot resno zarnu, kur sorbītam pietiekami augstā koncentrācijā var būt nelielu osmotisku caureju veicinoša iedarbība.

Ir zināms, ka sorbīta osmotiskās darbības rezultātā var palielināties gremošanas trakta peristaltika, samazinot pārvietošanās laiku pa gremošanas traktu, kas savukārt var samazināt zāļu uzsūkšanos. *Chen et al*³ (2007)⁴ pierādīja, ka sorbīta klātbūtnē maksimālā koncentrācija (C_{maks}) un ranitidīna (BCS III klases nelielas caurlaidības viela) laukums zem līknes (AUC) ievērojami samazinās, kamēr tikai metoprolola (BCS I klases lielas caurlaidības vielas) C_{maks} bija līdzīga ietekmēta. Tomēr, ņemot vērā augsto šķīdību, ātru un gandrīz pilnīgu absorbciju visā tievās zarnas garumā, CHMP uzskatīja, ka prednizolona uzsūkšanās daudzums netiks būtiski ietekmēts un ka prednizolona uzsūkšanās

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

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.

daudzumu būtiski neietekmēs lietotās devas samazināts uzturēšanās laiks jebkurā zarnas segmentā vai samazināts uzturēšanās laiks zarnās kopumā.

Ieteikumi

Gan *Okrido*, gan atsaucēs zāles pirms lietošanas ir jāizšķīdina ūdenī. Abas zāles tiek uzskatītas par orāli lietojamiem šķīdumiem, kas uzrāda augstu šķīdību kuņģa-zarnu traktā fizioloģiskā pH diapazonā. Šķīdība un/vai izšķīšana netiek uzskatīta par ierobežojošu faktoru attiecībā uz absorbciju *in vivo*.

Caurlaidība ir pētīta, lietojot Caco-2 monoslāņa šūnu modeli *in vitro*, un rezultāti liecināja, ka prednizolons uzrāda augstu caurlaidību, kas raksturīga BCS I klases vielām, kā arī to, ka prednizolona caurlaidību būtiski neietekmē *Okrido* palīgviela sorbīts. Caurlaidības dati sakrīt ar datiem pieejamā literatūrā, kas norāda, ka prednizolons ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas augšējās kuņģa-zarnu traktā.

Pamatojoties uz iesniegto Caco-2 monoslāņa šūnu modeli *in vitro* (caurlaidības testa modelis), publicēto literatūru un reģistrācijas apliecības īpašnieka mutisku paskaidrojumu 2013. gada 26. jūnijā, CHMP nolēma, ka atbrīvojums no bioekvivalences pētījumiem ir pieņemams, un tādēļ secināja, ka ieguvumu un riska attiecība par *Okrido* iesniegtajām indikācijām ir pozitīva.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Nemot vērā, ka:

- Komiteja apsvēra paziņojumu par pārvērtēšanas procedūru, ko ierosināja Apvienotā Karaliste saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu;
- Komiteja pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, lai novērstu iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai attiecībā uz *Okrido* 6 mg/ml šķīduma orālai lietošanai efektivitāti un drošību;
- Komiteja uzskatīja, ka atbrīvojuma no bioekvivalences pētījumiem piemērošana *in vivo* bioloģiskās pieejamības pētījuma par *Okrido* vietā bija pieņemama, jo:
 - gan *Okrido*, gan atsaucēs zāles pirms lietošanas ir jāizšķīdina ūdenī, un abas zāles tiek uzskatītas par šķīdumiem orālai lietošanai, kuri uzrāda augstu šķīdību kuņģa-zarnu traktā fizioloģiskā pH diapazonā. Tāpēc šķīdība un/vai izšķīšana netiek uzskatīta par ierobežojošu faktoru attiecībā uz absorbciju *in vivo*;
 - prednizolonam (nātrija fosfāta formā) ir augsta caurlaidība, kas noteikta ar *in vitro* Caco-2 šūnu caurlaidības modeli, un *Okrido* caurlaidību neietekmē palīgviela sorbīts;
 - prednizolons ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas zarnu trakta augšdaļā;
- Komiteja arī pārskatīja iesniegtos literatūras datus, kas parādīja, ka sorbītam prednizolona šķīdumā orālai lietošanai nevar būt klīniski nozīmīgas ietekmes attiecībā uz efektivitāti un drošību, lai gan atzina, ka šī literatūra bija mazāk saistīta ar apsvērumiem par atbrīvojumu no bioekvivalences pētījumiem;
- Komiteja secināja, ka atbrīvojums no bioekvivalences pētījumiem bija pamatots un ieguvumu un riska attiecība *Okrido* īpaši norādītajām indikācijām ir pozitīva.

CHMP ir ieteikusi izsniegt reģistrācijas apliecību, attiecībā uz kuru zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija paliek spēkā saskaņā ar galīgo versiju, kas noteikta koordinācijas grupas darbības laikā, kā minēts šā atzinuma III pielikumā.