

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA OPINII POZYTYWNEJ

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej leku Okrido i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Okrido jest roztworem doustnym, zawierającym 6 mg/ml glukokortykosteroidu - prednizolonu w postaci fosforanu sodowego prednizolonu (PSP). Proponowane wskazania do stosowania leku Okrido roztworu doustnego 6 mg/ml obejmują szeroki wachlarz stanów chorobowych, w których konieczne jest objawowe leczenie przeciwzapalne/immunosupresyjne. Wskazania i dawkowanie są takie same, jak w przypadku cytowanego referencyjnego produktu leczniczego Prednisolone Tablets Sovereign (tabletki rozpuszczalne 5 mg).

Jednym z najważniejszych substancji pomocniczych leku Okrido jest sorbitol, który pełni funkcję słodzika i jest obecny w produkcie leczniczym w stężeniu 500 mg/ml (całkowita ilość w najwyższej dawce wynosi 8,3 g). Sorbitol jest niewchłanianym cukrolem, używanym w postaciach „bezcukrowych”, ponieważ nie ulega krystalizacji wokół szyjki i zakrętki butelki. Cytowany referencyjny produkt leczniczy Prednisolone Tablets Sovereign (tabletki rozpuszczalne 5 mg) nie zawiera sorbitolu; zgodnie z zaleceniami należy rozpuścić go w wodzie przed podaniem.

W Wielkiej Brytanii przedłożono wniosek o dopuszczenie do obrotu na zasadzie wzajemnego uznania (MAA) leku Okrido jako produktu odtwórczego na mocy art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE oraz przyznano dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii na podstawie zwolnienia z badań dostępności i równoważności biologicznej. Niemniej jednak w procedurze wzajemnego uznania państwa członkowskie Niemcy i Holandia były zdania, że wniosek o zwolnienie z badań dostępności i równoważności biologicznej na podstawie BSC nie został wystarczająco uzasadniony i że na tej podstawie lek Okrido może stanowić potencjalnie poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Podczas wynikłej procedury wyjaśniającej nie osiągnięto konsensusu, ponieważ Holandia podtrzymała sprzeciw. Dlatego też CMDh skierował tę kwestię do CHMP w ramach procedury arbitrażowej na mocy art. 29 ust. 4.

Zapoznano się z danymi przedłożonymi przez MAH na poparcie wniosku; poniżej zawarto ich podsumowanie:

- Rozpuszczalność i rozpuszczanie

Składnik czynny leku Okrido – fosforan sodowy prednizolonu – „jest dobrze rozpuszczalny w wodzie” (Ph Eur). Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi badania biorównoważności (Guideline on the Investigation of Bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 ver. 1) substancję leczniczą uważa się za dobrze rozpuszczalną, jeżeli najwyższa dawka pojedyncza podawana w postaci o natychmiastowym uwalnianiu ulega całkowitemu rozpuszczeniu w 250 ml buforu o zakresie pH 1 - 6,8 w 37 ± 1 °C. W przypadku leku Okrido odpowiada to 0,536 mg/ml fosforanu prednizolonu. MAH dostarczył danych rozpuszczalności, które pokazują, że fosforan sodowy prednizolonu (PSP) ulega całkowitemu rozpuszczeniu w wodzie w stężeniu ~8,9 mg/ml oraz że prednizolon pozostaje w roztworze w zakresie pH od 1 do 8.

Dlatego też nie uważa się, aby rozpuszczalność i/lub rozpuszczanie stanowiło czynnik ograniczający wchłanianie *in vivo*.

- Przenikalność/wchłanianie

Wnioskodawca przedłożył wyniki badania *in vitro* przenikalności prednizolonu z zastosowaniem zwalidowanej metodologii wykorzystującej monowarstwowy model komórkowy Caco-2.

Wyniki wskazują, że przenikalność prednizolonu jest wysoka zarówno przy podaniu bezpośrednim, jak to ma miejsce w przypadku leku Okrido, jak i w przypadku rozpuszczalnych tabletek z prednizolonem. Po przejściu przez monowarstwę komórkową Caco-2 prednizolon był odzyskiwany w zakresie od 84% do 106% stosowanej dawki, czy to jako fosforan sodowy prednizolonu, roztwór doustny Okrido, czy też jako referencyjny produkt leczniczy Prednisolone Sovereign tabletki rozpuszczalne. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi biodostępności prednizolonu.

Podsumowując, wyniki badania in vitro przenikalności prednizolonu z zastosowaniem monowarstwowego modelu komórkowego Caco-2 wykazały, że prednizolon wykazuje dużą przenikalność, charakterystyczną dla substancji klasy I BCS oraz że na przenikalność prednizolonu nie ma wpływu substancja pomocnicza leku Okrido - sorbitol. Te dane przenikalności znajdują potwierdzenie w dostępnych danych piśmiennictwa, które wskazują, że prednizolon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany biernie w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

▪ Substancje pomocnicze

Substancja pomocnicza - sorbitol jest zawarta w leku Okrido (500 mg/ml) i nie ma jej w referencyjnym produkcie leczniczym. Biorąc pod uwagę, że referencyjny produkt leczniczy i lek Okrido w chwili podania są roztworami doustnymi, ma zastosowanie następujący warunek Aneksu II wytycznej w sprawie badań równoważności biologicznej (Guideline on the Investigation of Bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98, wer. 1):

„Roztwory doustne

Jeżeli produkt testowy jest doustnym roztworem wodnym w chwili podania i zawiera substancję czynną w tym samym stężeniu, co zatwierdzony roztwór doustny, produkt można zwolnić z badań biorównoważności. Jednakże jeśli substancje pomocnicze mogą wpływać na pasaż w przewodzie pokarmowym (np. sorbitol, mannitol itp.), wchłanianie (np. surfaktanty lub substancje pomocnicze, które wpływają na białka transportowe), rozpuszczalność in vivo (np. rozpuszczalniki pomocnicze) lub stabilność substancji czynnej in vivo, należy przeprowadzić badanie biorównoważności, chyba że różnice w ilościach tych substancji pomocniczych można w wystarczającym stopniu uzasadnić poprzez odniesienie do innych danych. Do roztworów doustnych mają zastosowanie te same wymogi co do podobieństwa substancji pomocniczych jak do zwolnienia z badań dostępności i równoważności biologicznej (patrz Aneks III, punkt IV.2 Substancje pomocnicze).”

Na poparcie braku istnienia klinicznie znaczącego wpływu sorbitolu na wchłanianie prednizolonu MAH przedłożył opublikowane dane kliniczne (Lucas-Bouwmann 2001¹ Rozcierane tabletki prednizolonu porównywano do syropu z prednizolonem (zawierającym sorbitol) u dzieci z ostrą astmą, traktując duszność jako kliniczny punkt końcowy. Autorzy badania stwierdzili brak różnic w zakresie skal oceny duszności i postawili wniosek o równoważności terapeutycznej, który pociąga za sobą również biorównoważność.

MAH dostarczył również streszczenie badania obserwacyjnego (Staubach 2010²) na poparcie skuteczności klinicznej doustnego roztworu prednizolonu zawierającego sorbitol u pacjentów oddziału ratunkowego zgłaszających się z pokrzywką i/lub obrzękiem Quinckego. Skuteczność mierzono poprzez ocenę ustępowania objawów w opinii pacjentów i lekarzy, a także ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Szybkie tempo ustępowania objawów było porównywalne z leczeniem doustnym prednizolonem, wykazano również bezpieczeństwo stosowania i tolerancję.

Stanowisko ekspertów naukowych przedstawione przez MAH sugeruje, że prednizolon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany biernie w górnym odcinku przewodu pokarmowego (w żołądku,

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

dwunastnicy i jelicie cienkim) przed dotarciem do okrężnicy, gdzie sorbitol w wystarczająco wysokim stężeniu może wywierać osmotyczne działanie przeczyszczające.

Sorbitol ma uznane działanie propulsywne na przewód pokarmowy na skutek efektu osmotycznego, przyspieszając w ten sposób pasaż przez przewód pokarmowy, co z kolei może hamować wchłanianie leku. Faktycznie, Chen i wsp.³ (2007)⁴ wykazali, że w obecności sorbitolu C_{max} i AUC ranitydyny (substancja klasy III BCS, o niskiej przenikalności) były istotnie obniżone, natomiast w przypadku metoprololu (substancja klasy I BCS, o wysokiej przenikalności) było obniżone wyłącznie C_{max}. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wysoką rozpuszczalność oraz szybkie i prawie całkowite wchłanianie na całej długości jelita cienkiego CHMP był zdania, że ilość wchłoniętego prednizolonu nie będzie istotnie zmniejszona na skutek skróconego czasu pozostawania podanej dawki w żadnym odcinku jelita ani na skutek zmniejszonego całkowitego czasu pozostawania w jelicie.

Zalecenie

Zarówno lek Okrido, jak i produkt referencyjny są rozpuszczone w wodzie przed podaniem i uważa się je za roztwory doustne, które wykazują dużą rozpuszczalność w fizjologicznym zakresie pH panującym w obrębie przewodu pokarmowego. Nie uważa się, aby rozpuszczalność czy rozpuszczanie stanowiło czynnik ograniczający wchłanianie *in vivo*.

Przenikalność była badana *in vitro* z zastosowaniem monowarstwowego modelu komórkowego Caco-2 i wykazano, że prednizolon wykazuje dużą przenikalność, charakterystyczną dla substancji klasy I BCS, a także, że na przenikalność prednizolonu nie ma wpływu substancja pomocnicza leku Okrido - sorbitol. Te dane przenikalności znajdują potwierdzenie w dostępnych danych piśmiennictwa, które wskazują, że prednizolon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Na podstawie dostarczonych danych uzyskanych *in vitro* na monowarstwowym modelu komórkowym Caco-2 (model testu przenikalności), opublikowanej literatury oraz ustnego wyjaśnienia przez MAH dnia 26 czerwca 2013 roku CHMP uważa, że zwolnienie z badań dostępności i równoważności biologicznej jest akceptowalne, a tym samym twierdzi, że stosunek korzyści do ryzyka leku Okrido w stosownych wskazaniach jest pozytywny.

Podstawy do wydania opinii pozytywnej

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Wielką Brytanię na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet zapoznał się z całością danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny w kontekście potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Okrido 6 mg/ml - roztwór doustny;
- Komitet uznał, że dopuszczalne jest zwolnienie leku Okrido z badań dostępności i równoważności biologicznej *in vivo*, ponieważ:
 - Zarówno lek Okrido, jak i produkt referencyjny są rozpuszczone w wodzie przed podaniem i uważa się je za roztwory doustne, które wykazują dużą rozpuszczalność w fizjologicznym zakresie pH panującym w obrębie przewodu pokarmowego. Dlatego też nie uważa się, aby rozpuszczalność i/lub rozpuszczanie stanowiło czynnik ograniczający wchłanianie *in vivo*.

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. i wsp. (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

- Prednizolon (w postaci fosforanu sodu) wykazuje wysoką przenikalność, co zostało wykazane na modelu komórkowym przenikalności *in vitro* Caco-2, a przenikalność leku Okrido nie jest zaburzona przez substancję pomocniczą - sorbitol.
- Prednizolon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany w górnym odcinku przewodu pokarmowego.
- Komitet zapoznał się również z przedłożonymi danymi z piśmiennictwa, które wykazują, że sorbitol w doustnych roztworach prednizolonu nie wykazuje istotnego klinicznie efektu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, jednakże uznał, że te dane z piśmiennictwa były mniej znaczące dla decyzji o zwolnieniu z badań dostępności i równoważności biologicznej;
- Dlatego też Komitet uznał, że zwolnienie z badań dostępności i równoważności biologicznej jest uzasadnione i że stosunek korzyści do ryzyka leku Okrido w stosownych wskazaniach jest pozytywny;

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury Grupy Koordynującej zamieszczoną w Aneksie III do niniejszej opinii.