

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Okrido e nomes associados (ver Anexo I)

O Okrido é uma solução oral que contém 6 mg/ml do glucocorticoide prednisolona, sob a forma de fosfato de sódio de prednisolona (FSP). As indicações propostas para Okrido solução oral 6 mg/ml incluem uma ampla gama de estados nos quais é necessária terapêutica sintomática anti-inflamatória/imunossupressora. As indicações e posologia são consistentes com as do medicamento de referência citado, Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg comprimido solúvel).

Um dos principais excipientes do Okrido é o sorbitol, incluído como adoçante e presente a uma concentração de 500 mg/ml (a quantidade total na dose mais alta é de 8,3 g) no medicamento. O sorbitol é um poliálcool não absorvível que é empregue em formulações "sem açúcar" porque não se cristaliza à volta da abertura e da tampa do frasco. O medicamento de referência citado Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg comprimido solúvel) não contém sorbitol e recomenda-se que seja dissolvido em água no momento da administração.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento de reconhecimento mútuo para o Okrido foi submetido no Reino Unido como medicamento genérico nos termos do n.º 1 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo a Autorização de Introdução no Mercado sido concedida pelo Reino Unido com base numa biodispenza. Contudo, durante o procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), os Estados-Membros Alemanha e Países Baixos consideraram que a reivindicação de uma biodispenza com base no BSC não fora adequadamente justificada e que, nesta base, o Okrido poderia constituir um risco potencial para a saúde pública. No decorrer do processo de arbitragem do CMDh não foi possível chegar a qualquer consenso, dado que os Países Baixos mantiveram a sua objeção. Por conseguinte, o CMDh remeteu a questão para o CHMP através de um processo de arbitragem nos termos do n.º 4 do artigo 29.º.

Avaliaram-se os dados submetidos pelo titular da AIM para apoiar este pedido, dos quais se segue um resumo:

- Solubilidade e dissolução

O ingrediente ativo do Okrido, fosfato de sódio de prednisolona, é "muito solúvel em água" (Farmacopeia Europeia). Nos termos da Norma orientadora do CHMP relativa ao estudo da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), uma substância ativa é considerada altamente solúvel se a dose única mais alta administrada em formulação(ões) de libertação imediata for completamente dissolvida em 250 ml de tampões no intervalo de pH de 1 a 6,8, a 37 ± 1 °C. No caso do Okrido, isto equivale a 0,536 mg/ml para o fosfato de prednisolona. O titular da AIM forneceu dados de solubilidade que mostram que o fosfato de sódio de prednisolona (FSP) se dissolve totalmente em água a uma concentração de ~ 8,9 mg/ml e que a prednisolona se mantém em solução ao longo do intervalo de pH de 1 a 8.

Por conseguinte, a solubilidade e/ou a dissolução não são consideradas um fator limitador em termos de absorção *in vivo*.

- Permeabilidade/absorção

O requerente apresentou os resultados de uma investigação *in vitro* sobre a permeabilidade da prednisolona utilizando a metodologia validada que envolve o modelo celular de monocamada de Caco-2.

Os resultados indicam que a permeabilidade da prednisolona é alta, quer se aplique diretamente, sob a forma de Okrido ou de comprimidos solúveis de prednisolona. Após o transporte através da monocamada celular de Caco-2, a prednisolona foi recuperada no intervalo de 84% a 106% da dose aplicada, sob a forma de fosfato de sódio de prednisolona, Okrido solução oral ou medicamento de referência Prednisolone Sovereign comprimido solúvel. Isto está em conformidade com os dados bibliográficos relativos à biodisponibilidade da prednisolona.

Em resumo, os resultados da investigação *in vitro* da permeabilidade da prednisolona utilizando o modelo celular de Caco-2 demonstraram que a prednisolona apresenta uma permeabilidade alta, característica das substâncias de classe I do BCS, além de que a permeabilidade da prednisolona não é afetada pelo excipiente sorbitol do Okrido. Os dados da permeabilidade refletem os dados bibliográficos disponíveis, os quais indicam que a prednisolona é rápida e quase totalmente absorvida de forma passiva pelo trato gastrointestinal superior.

▪ Excipientes

O excipiente sorbitol está disponível no Okrido (500 mg/ml) e não no medicamento de referência. Considerando que o medicamento de referência e o Okrido são soluções orais no momento da administração, aplica-se a seguinte disposição do Anexo II da Norma orientadora relativa ao estudo da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

“Soluções orais

Se o medicamento experimental for uma solução oral aquosa no momento da administração e contiver uma substância ativa na mesma concentração que uma solução oral aprovada, os estudos de bioequivalência podem ser dispensados. Contudo, se existir a possibilidade de os excipientes afetarem o trânsito gastrointestinal (por exemplo, sorbitol, manitol, etc.), a absorção (por exemplo, tensioativos ou excipientes que podem afetar as proteínas de transporte), a solubilidade in vivo (por exemplo, co-solventes) ou a estabilidade in vivo da substância ativa, deve proceder-se à realização de um estudo de bioequivalência, exceto se for possível justificar adequadamente as diferenças nas quantidades desses excipientes por referência a outros dados. Os mesmos requisitos para a semelhança nos excipientes aplicam-se tanto às soluções orais como às Biodispensas (ver Anexo III, Secção IV.2 Excipientes).”

O titular da AIM apresentou dados clínicos publicados (Lucas-Bouwmann 2001¹) para apoiar a ausência de um efeito clinicamente relevante do sorbitol na absorção da prednisolona. Comprimidos esmagados de prednisolona foram comparados com o xarope de prednisolona (com sorbitol), em crianças com asma aguda, sendo a dispneia o parâmetro clínico de avaliação final. Os autores do estudo constataram não existir qualquer diferença nas pontuações da dispneia e concluíram a existência de equivalência terapêutica, o que implica também a bioequivalência.

O titular da AIM forneceu igualmente o resumo de um estudo observacional (Staubach 2010²) para apoiar a eficácia clínica da solução de prednisolona oral contendo sorbitol em doentes submetidos a cuidados de urgência com urticária e/ou edema de Quincke. A eficácia foi medida pelos doentes e pelo médico, que classificaram tanto a resolução dos sintomas como a segurança e a tolerabilidade. A resolução rápida dos sintomas foi comparável à terapêutica i.v. com prednisolona, além de que foram demonstradas a segurança e a tolerabilidade.

As Declarações dos Peritos Científicos fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado sugerem que a prednisolona é rápida e quase totalmente absorvida de forma passiva pelo trato gastrointestinal superior (estômago, duodeno e intestino delgado) antes de chegar ao cólon,

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

onde o sorbitol, numa concentração suficientemente alta, pode exercer algum efeito laxante osmótico.

Reconhece-se que, em consequência do seu efeito osmótico, o sorbitol consegue aumentar a motilidade gastrointestinal, reduzindo deste modo o tempo do trânsito gastrointestinal, o que, por sua vez, pode reduzir a absorção do fármaco. Na verdade, Chen et al³ (2007)⁴ mostraram que, na presença do sorbitol, a Cmax e a AUC da ranitidina (classe III do BCS, substância de permeabilidade baixa) diminuíram significativamente, ao passo que apenas a Cmax do metoprolol (classe I do BCS, substância de permeabilidade alta) foi afetada de forma semelhante. No entanto, tomando em linha de conta a solubilidade elevada e a absorção rápida e quase completa ao longo do comprimento inteiro do intestino delgado, o CHMP considerou que a quantidade de prednisolona absorvida não será afetada de forma significativa pelo menor tempo de permanência da dose administrada em qualquer segmento do intestino nem pelo tempo de permanência intestinal global reduzido.

Recomendação

Tanto o Okrido como o medicamento de referência são dissolvidos em água antes da administração e são considerados soluções orais que apresentam uma elevada solubilidade ao longo do intervalo gastrointestinal de pH fisiológico. A solubilidade e a dissolução não são consideradas um fator limitador em termos de absorção *in vivo*.

A permeabilidade foi investigada utilizando o modelo celular de monocamada de Caco-2 e os resultados demonstraram que a prednisolona apresenta uma elevada permeabilidade característica das substâncias de classe I do BCS, além de que a permeabilidade da prednisolona não é afetada de forma significativa pelo excipiente sorbitol do Okrido. Os dados da permeabilidade refletem os dados da bibliografia, o que indica que a prednisolona é rápida e quase totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal superior.

Com base no modelo celular de monocamada de Caco-2 (modelo do ensaio de permeabilidade) submetido, na bibliografia publicada e na explicação oral apresentada em 26 de junho de 2013 pelo titular da AIM, o CHMP considera que a biodisponibilidade é aceitável e, por conseguinte, concluiu ser favorável a relação risco-benefício para o Okrido nas indicações requeridas.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- O Comité teve em linha de conta a notificação do processo de arbitragem desencadeado pelo Reino Unido nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE;
- O Comité reviu todos os dados submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para responder ao potencial risco grave para a saúde pública em termos de eficácia e segurança para Okrido 6 mg/ml solução oral.
- O Comité considerou que a biodisponibilidade aplicada em vez de um estudo de biodisponibilidade *in vivo* para o Okrido foi aceitável porque:
 - Tanto o Okrido como o medicamento de referência são dissolvidos em água antes da administração e são considerados soluções orais que apresentam uma elevada solubilidade ao longo do intervalo gastrointestinal de pH fisiológico. Por conseguinte, a solubilidade e/ou dissolução não são consideradas um fator limitador em termos de absorção *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. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

- A prednisolona (sob a forma de fosfato de sódio) apresenta uma permeabilidade elevada, conforme determinado pelo modelo de permeabilidade das células Caco-2 e a permeabilidade do Okrido não é afetada pelo excipiente sorbitol.
- A prednisolona é rápida e quase totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal superior.
- O Comité teve ainda em linha de conta os dados bibliográficos que foram submetidos, que demonstravam que o sorbitol em soluções de prednisolona oral não exerceria um efeito clinicamente relevante em termos de eficácia e segurança, apesar de se reconhecer que esta bibliografia era menos relevante para a avaliação da biodisponibilidade.
- Por conseguinte, o Comité concluiu que a biodisponibilidade se justificava e que a relação risco-benefício para o Okrido nas indicações requeridas é favorável,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem tal como nas versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do presente Parecer.