

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZ POZITIV

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Okrido și denumirile asociate (consultați anexa I)

Okrido este o soluție orală care conține 6 mg/ml de glucocorticoid prednisolon ca prednisolon sodiu fosfat. Indicațiile propuse pentru soluția orală de Okrido 6 mg/ml includ o varietate largă de afecțiuni în care este necesară terapia antiinflamatoare/imunosupresivă. Indicațiile și posologia sunt în acord cu cele ale medicamentului de referință menționat, Prednisolone Tablets Sovereign (comprimate pentru soluție orală, 5 mg).

Unul dintre excipienții-cheie din Okrido este sorbitolul care este înglobat în medicament ca îndulcitor și este prezent în concentrație de 500 mg/ml (cantitatea totală în cazul celei mai mari doze fiind de 8,3 g). Sorbitolul este un alcool glucidic neabsorbabil folosit în preparatele „fără zahăr” pentru că nu cristalizează la nivelul deschiderii flaconului și a capacului. Medicamentul de referință Prednisolone Tablets Sovereign (comprimate pentru soluție orală, 5 mg) menționat nu conține sorbitol și este recomandat a fi dizolvat în apă în momentul administrării.

Cererea de autorizare de punere pe piață prin recunoaștere reciprocă pentru Okrido a fost depusă în Marea Britanie ca medicament generic sub incidența articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, iar autorizația de punere pe piață a fost acordată de Marea Britanie pe baza strategiei de derogare de la studiul de bioechivalență. Totuși, în timpul procedurii recunoașterii reciproce, statele membre Germania și Țările de Jos au fost de părere că cererea pentru strategia de derogare de la studiul de bioechivalență bazată pe Sistemul de clasificare biofarmaceutică nu a fost justificată adecvat și că, în baza acestui fapt, Okrido ar putea fi un risc major potențial pentru sănătatea publică. În timpul procedurii ulterioare de sesizare spre arbitraj a Grupului de coordonare a procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă - Medicamente de uz uman, nu s-a putut ajunge la un consens, Țările de Jos susținându-și obiecția. Prin urmare, CMDh a raportat cazul la CHMP prin procedura de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4).

Au fost evaluate informațiile depuse de către deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul acestei solicitări, fiind prezentat un rezumat mai jos:

- Solubilitatea și disoluția

Ingredientul activ din Okrido, prednisolon sodiu fosfat, este „ușor solubil în apă” (Farmacopeea europeană). Conform Ghidului CHMP pentru investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) o substanță activă e considerată foarte solubilă dacă cea mai mare doză unică administrată, sub formă de preparat(e) cu eliberare imediată este complet dizolvată în 250 ml soluție tampon cu pH între 1 – 6,8 la $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Pentru Okrido, acest lucru este echivalent cu 0,536 mg/ml prednisolon fosfat. Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date referitoare la solubilitate care arată ca prednisolon sodiu fosfat se dizolvă complet în apă la o concentrație de ~ 8,9 mg/ml și că prednisolonul rămâne în soluție în intervalul de pH de la 1 la 8.

Solubilitatea și/sau disoluția nu sunt, așadar, considerate a fi un factor restrictiv în ceea ce privește absorbția *in vivo*.

- Permeabilitatea/Absorbția

Solicitantul a depus rezultatele unei investigații/cercetări *in vitro* asupra permeabilității prednisolonului folosind o metodologie validată care implică modelul celular Caco-2 monostrat.

Rezultatele indică faptul că permeabilitatea prednisolonului este mare, indiferent dacă este aplicat direct, ca Okrido sau sub formă de comprimate pentru soluție orală de prednisolon. În urma transportului peste

monostratul de celule Caco-2, prednisolonul a fost recuperat în proporție de 84% până la 106% din doza aplicată fie ca prednisolon sodiu fosfat, Okrido soluție orală, fie ca medicament de referință Prednisolone Tablets Sovereign comprimate pentru soluție orală. Acest lucru este în conformitate cu datele din literatură privind biodisponibilitatea prednisolonului.

Pe scurt, rezultatele cercetării *in vitro* asupra permeabilității prednisolonului, folosind modelul celular Caco-2, au arătat că prednisolonul manifestă permeabilitate mare, caracteristică substanțelor de clasa I a Sistemului de clasificare biofarmaceutică și, de asemenea, că permeabilitatea prednisolonului nu este afectată de excipientul sorbitol din Okrido. Datele despre permeabilitate se reflectă în datele disponibile în literatura de specialitate, care indică faptul că prednisolonul este absorbit în mod pasiv, rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal superior.

▪ Excipienți

Excipientul sorbitol se găsește în Okrido (500 mg/ml), nu și în medicamentul de referință. Considerând că medicamentul de referință și Okrido sunt soluții orale în momentul administrării, este aplicabilă următoarea clauză a Ghidului pentru investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

„Soluții orale

Dacă produsul testat este o soluție orală apoasă în momentul administrării și conține o substanță activă în aceeași concentrație cu o soluție orală aprobată, se poate renunța la studiile de bioechivalență. Totuși, dacă excipienții pot afecta tranzitul gastrointestinal (de exemplu sorbitol, manitol etc.), absorbția (de exemplu surfactanții sau excipienții care pot afecta transportul proteinelor), solubilitatea in vivo (de exemplu co-solvenții) sau stabilitatea in vivo a substanței active, trebuie efectuat un studiu de bioechivalență, în afară de cazul în care diferențele între cantitățile acestor excipienți pot fi justificate în mod corespunzător prin trimitere la alte date. Se aplică aceleași cerințe de similitudine a excipienților pentru soluțiile orale ca și pentru strategiile de derogare de la studiul de bioechivalență (consultați anexa III, secțiunea IV.2 Excipienți).”

Deținătorul autorizației de punere pe piață a depus date clinice publicate (Lucas-Bouwman 2001¹) pentru a susține lipsa unui efect clinic relevant al sorbitolului asupra absorbției prednisolonului.

Comprimatele de prednisolon zdrobite au fost comparate cu siropul de prednisolon (cu sorbitol), la copii cu astm acut, folosind dispneea ca punct final clinic. Autorii studiului au descoperit că nu era nici o diferență în ceea ce privește scorurile de dispnee și au tras concluzia că există echivalență terapeutică și, implicit, bioechivalență.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat, de asemenea, rezumatul unui studiu observațional (Staubach 2010²) pentru a susține eficacitatea clinică a soluției orale de prednisolon care conține sorbitol la pacienții care au nevoie de asistență medicală de urgență, care prezentau urticarie și/sau edem Quincke. Eficacitatea a fost măsurată de către pacienți și doctor prin evaluarea remisiei simptomelor, precum și prin siguranță și tolerabilitate. Remisia rapidă a simptomelor a fost comparabilă cu terapia i.v. cu prednisolon, manifestându-se siguranță și tolerabilitate.

Declarațiile expertizei științifice furnizate de către deținătorul autorizației de punere pe piață, sugerează faptul că prednisolonul este absorbit pasiv, rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal superior (stomac, duoden și intestinul subțire) înainte de a ajunge în colon, unde sorbitolul, la o concentrație suficient de mare, poate exercita un efect laxativ osmotic.

Este recunoscut faptul că sorbitolul poate crește motilitatea gastrointestinală, ca o consecință a efectului său osmotic, reducând astfel timpul de tranzit gastrointestinal, care, în schimb, poate reduce absorbția

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

medicamentului. Într-adevăr, Chen et al³ (2007)⁴ au arătat că în prezența sorbitolului, concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației ranitidinei (clasa III a Sistemului de clasificare biofarmaceutică, substanță cu permeabilitate scăzută) au fost semnificativ reduse, în timp ce doar concentrația plasmatică maximă a metoprololului (clasa I a Sistemului de clasificare biofarmaceutică, substanță cu permeabilitate mare) a fost afectată asemănător. Totuși, luând în considerare solubilitatea mare și rapidă și aproape completa absorbție la nivelul întregului intestin subțire, CHMP a fost de părere că doza de prednisolon absorbită nu va fi afectată semnificativ de scăderea timpului de persistență a dozei administrate în orice segment al intestinului sau de scăderea timpului de persistență la nivelul intestinului în ansamblu.

Recomandare

Atât Okrido, cât și medicamentul de referință sunt dizolvate în apă înainte de administrare și sunt considerate soluții orale, care manifestă solubilitate mare în intervalul de pH fiziologic gastrointestinal. Solubilitatea și disoluția nu sunt considerate a fi un factor restrictiv ceea ce privește absorbția *in vivo*.

Permeabilitatea a fost investigată folosind modelul celular Caco-2 monostrat, iar rezultatele au arătat că prednisolonul manifestă permeabilitate mare, caracteristică substanțelor de clasă I a Sistemului de clasificare biofarmaceutică și, de asemenea, că permeabilitatea prednisolonului nu este afectată semnificativ de către excipientul sorbitol din Okrido. Datele despre permeabilitate se reflectă în datele disponibile în literatura de specialitate, care indică faptul că prednisolonul este absorbit în mod rapid și aproape complet la nivelul tractului gastrointestinal superior.

Bazându-se pe modelul celular Caco-2 monostrat, pe literatura de specialitate publicată și pe explicația verbală a deținătorului autorizației de punere pe piață din 26 iunie 2013, CHMP consideră că strategia de derogare de la studiul de bioechivalență este acceptată și, în consecință, a tras concluzia că raportul beneficiu-risc pentru Okrido este favorabil pentru indicațiile aplicate.

Motive pentru aviz pozitiv

Întrucât,

- Comitetul a luat în considerare sesizarea solicitată de Marea Britanie în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a revăzut toate datele depuse de către deținătorul autorizației de punere pe piață referitoare la riscurile majore potențiale pentru sănătatea publică cu privire la eficacitate și siguranță pentru Okrido 6 mg/ml soluție orală.
- Comitetul a considerat că strategia de derogare de la studiul de bioechivalență aplicată în locul unui studiu de biodisponibilitate *in vivo* pentru Okrido a fost acceptată deoarece:
 - Atât Okrido, cât și medicamentul de referință sunt dizolvate în apă înainte de administrare și sunt considerate soluții orale care manifestă solubilitate mare în condițiile unui pH gastrointestinal în limite fiziologice. Solubilitatea și/sau disoluția nu sunt, așadar, considerate a fi un factor restrictiv în ceea ce privește absorbția *in vivo*.
 - Prednisolon (ca fosfat de sodiu) are permeabilitate mare, fapt demonstrat prin modelul celular de permeabilitate *in vitro* Caco-2, iar permeabilitatea produsului Okrido nu este afectată de excipientul sorbitol.
 - Prednisolon este absorbit în mod rapid și aproape complet în tractul gastrointestinal superior.

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.

- Comitetul a remarcat, de asemenea, datele de literatură depuse, care au arătat că sorbitolul din soluția orală de prednisolon nu ar exercita un efect clinic relevant cu privire la eficacitate și siguranță, deși a recunoscut că aceste date de literatură erau mai puțin relevante pentru strategia de derogare de la studiul de bioechivalență.
- Prin urmare, Comitetul a concluzionat că strategia de derogare de la studiul de bioechivalență a fost justificată și raportul beneficiu-risc pentru Okrido este favorabil pentru indicațiile aplicate,

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunea finală obținută în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum este menționat în anexa III a acestui aviz.