

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Okrido a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Liek Okrido je perorálny roztok obsahujúci v 1 mililitri roztoku 6 mg glukokortikoidu prednizolónu ako prednizolón fosforečnan sodný (PSP). Navrhnuté indikácie pre liek Okrido perorálny roztok 6 mg/ml zahŕňajú široký rozsah stavov, pri ktorých je potrebná symptomatická protizápalová/imunosupresívna liečba. Indikácie a dávkovanie sú rovnaké ako v prípade uvedeného referenčného lieku Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg rozpustná tableta).

Jednou z hlavných pomocných látok v lieku Okrido je sladidlo sorbitol, ktoré je prítomné v koncentrácii 500 mg/ml (celkové množstvo v najvyššej dávke je 8,3 g). Sorbitol je neabsorbovateľný cukrový alkohol, ktorý sa používa v zmesiach bez obsahu cukru, keďže nekryštalizuje okolo otvoru fľašky a uzáveru. Uvedený referenčný liek Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg rozpustná tableta) neobsahuje sorbitol a v čase podania sa odporúča rozpustiť tabletu vo vode.

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe vzájomného uznávania pre liek Okrido bola predložená v Spojenom kráľovstve ako žiadosť o generický liek podľa článku 10, bod (1) smernice 2001/83/ES, a povolenie na uvedenie na trh vydalo Spojené kráľovstvo na základe upustenia od štúdie bioekvivalencie. Počas postupu vzájomného uznávania však členské štáty Nemecko a Holandsko dospeli k názoru, že nárok na upustenie od štúdie bioekvivalencie na základe látky BSC nebol adekvátne odôvodnený a liek Okrido by preto mohol byť spojený so závažným rizikom pre verejné zdravie. Počas postupu koordinačnej skupiny CMD-h na predloženie podnetu, ktorý nasledoval, sa nemohla dosiahnuť zhoda, keďže Holandsko malo stále námietky. Koordinačná skupina CMDh preto predložila túto záležitosť výboru CHMP prostredníctvom postupu na predloženie podnetu podľa článku 29, bod (4).

Posúdili sa údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu tejto žiadosti, a ďalej je uvedený súhrn:

- Rozpustnosť a rozpúšťanie

Účinná zložka v lieku Okrido, prednizolón fosforečnan sodný, sa voľne rozpúšťa vo vode (Ph Eur). Podľa usmernenia výboru CHMP k výskumu bioekvivalencie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. znenie 1) lieková látka sa považuje za vysoko rozpustnú, ak sa najvyššia dávka podaná ako zmes (zmesi) s okamžitým uvoľňovaním úplne rozpustí v 250 ml pufru v rozsahu pH 1 – 6,8 pri teplote 37 ± 1 °C. Pokiaľ ide o liek Okrido, pre prednizolón fosfát je táto hodnota 0,536 mg/ml. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o rozpustnosti, z ktorých vyplýva, že prednizolón fosforečnan sodný (PSP) sa úplne rozpúšťa vo vode v koncentrácii ~ 8,9 mg/ml a prednizolón ostáva v roztoku v rozsahu pH 1 až 8.

Rozpustnosť a/alebo rozpúšťanie sa preto nepovažujú za limitujúci faktor v súvislosti s absorpciou *in vivo*.

- Priepustnosť/Absorpcia

Žiadateľ predložil výsledky výskumu priepustnosti prednizolónu *in vitro* pri použití schválenej metódy zahŕňajúcej bunkový model monovrstvy Caco-2.

Z výsledkov vyplýva, že priepustnosť prednizolónu je vysoká, či sa používa priamo ako liek Okrido alebo ako prednizolónové rozpustné tablety. Po prechode cez bunkovú monovrstvu Caco-2 sa prednizolón regeneroval v rozsahu 84 % až 106 % použitej dávky, či vo forme prednizolón

fosforečnanu sodného, lieku Okrido perorálny roztok alebo referenčného lieku Prednisolone Sovereign rozpustná tableta. To je v súlade s údajmi o biologickej dostupnosti prednizolónu z literatúry.

Teda na základe výsledkov výskumu priepustnosti prednizolónu in vitro pri použití bunkového modelu Caco-2 sa preukázalo, že prednizolón má vysokú priepustnosť charakteristickú pre látky BCS zo skupiny I, a že priepustnosť prednizolónu nie je ovplyvnená pomocnou látkou sorbitol v lieku Okrido. Údaje o priepustnosti odzrkadľujú dostupné údaje z literatúry, z ktorých vyplýva, že prednizolón sa rýchlo a takmer úplne absorbuje pasívne z hornej časti gastrointestinálneho traktu.

▪ Pomocné látky

Pomocná látka sorbitol je prítomná v lieku Okrido (500 mg/ml), nie však v referenčnom lieku. Vzhľadom na to, že referenčný liek a liek Okrido sú v čase podania perorálne roztoky, platí toto ustanovenie z prílohy II k usmerneniu k výskumu bioekvivalencie (CPMP/EWP/QWP/1401/98, rev. znenie 1):

Perorálne roztoky

Ak je testovaný výrobok v čase podania vodným perorálnym roztokom a obsahuje účinnú látku v rovnakej koncentrácii ako povolený perorálny roztok, od štúdie bioekvivalencie sa môže upustiť. Ak však pomocné látky môžu ovplyvniť prechod lieku cez gastrointestinálny trakt (napr. sorbitol, manitol atď.), absorpciu (napr. povrchovo aktívne látky alebo pomocné látky, ktoré môžu ovplyvňovať transportné proteíny), rozpustnosť in vivo (napr. súbežné rozpúšťadlá) alebo stabilitu účinnej látky in vivo, musí sa uskutočniť štúdia bioekvivalencie, ak rozdiely v množstve týchto pomocných látok nemôžu byť adekvátne odôvodnené odkazom na iné údaje. Pre perorálne roztoky platia rovnaké požiadavky na podobnosť pomocných látok ako v prípade upustenia od štúdie bioekvivalencie (pozri prílohu III, časť IV.2 Pomocné látky).'

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil publikované klinické údaje (Lucas-Bouwman 2001¹) na podporu neprítomnosti klinicky významného účinku sorbitolu na absorpciu prednizolónu. Rozdrvené prednizolónové tablety sa porovnávali s prednizolónovým sirupom (obsahujúcim sorbitol) v prípade detí s akútnou astmou, a ako klinický parameter sa použilo dyspnoe. Autori štúdie zistili, že v skóre pre dyspnoe sa nepozoroval žiadny rozdiel, a dospeli k záveru o terapeutick ekvivalencii, ako aj bioekvivalencii.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež prehľad pozorovacej štúdie (Staubach 2010²) na podporu klinickej účinnosti perorálneho prednizolónového roztoku obsahujúceho sorbitol v prípade pacientov v pohotovostnej starostlivosti, ktorí mali urtikáriu a/alebo Quinckeho edém. Účinnosť zisťovali pacienti a lekár na základe odznenia symptómov, ako aj bezpečnosti a znášanlivosti. Rýchle odznenie symptómov bolo porovnateľné s intravenóznou liečbou prednizolónom a preukázala sa bezpečnosť a znášanlivosť.

Z vyjadrení vedeckých odborníkov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, vyplýva, že prednizolón sa rýchlo a takmer úplne absorbuje pasívne z hornej časti gastrointestinálneho traktu (žalúdok, dvanásnik a tenké črevo) predtým ako sa dostane do hrubého čreva, kde sorbitol v dostatočne vysokej koncentrácii môže mať určitý osmotický laxatívny účinok.

Uznáva sa, že sorbitol môže zvyšovať gastrointestinálnu motilitu v dôsledku osmotického účinku, čím sa skráti čas prechodu cez gastrointestinálny trakt, čo môže znížiť absorpciu lieku. Chen a kol.³

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.

(2007)⁴ skutočne preukázali, že v prítomnosti sorbitolu sa hodnoty C_{max} a AUC pre ranitidín (látka BCS zo skupiny III s nízkou priepustnosťou) výrazne znížili, zatiaľ čo podobným spôsobom bola ovplyvnená iba hodnota C_{max} pre metoprolol (látka BCS zo skupiny I s vysokou priepustnosťou). Vzhľadom na vysokú rozpustnosť, rýchlu a takmer úplnú absorpciu po celej dĺžke tenkého čreva výbor CHMP dospel k názoru, že množstvo absorbovaného prednizolónu nie je významne ovplyvnené kratším časom zotrvania podanej dávky v ktorejkoľvek časti čreva alebo celkovým kratším časom zotrvania dávky v čreve.

Odporúčanie

Liek Okrido aj referenčný liek sa pred podaním rozpustia vo vode a považujú sa za perorálne roztoky, ktoré majú vysokú rozpustnosť v celom gastrointestinálnom trakte vo fyziologickom rozsahu pH. Rozpustnosť a/alebo rozpúšťanie sa preto nepovažujú za limitujúci faktor v súvislosti s absorpciou *in vivo*.

Priepustnosť sa skúmala pomocou bunkového modelu monovrstvy Caco-2 *in vitro* a z výsledkov vyplýva, že prednizolón má vysokú priepustnosť charakteristickú pre látky BCS zo skupiny I a tiež že priepustnosť prednizolónu nie je významne ovplyvnená pomocnou látkou sorbitol v lieku Okrido. Údaje o priepustnosti odzrkadľujú dostupné údaje z literatúry, z ktorých vyplýva, že prednizolón sa rýchlo a takmer úplne absorbuje v hornej časti gastrointestinálneho traktu.

Na základe predloženého bunkového modelu monovrstvy Caco-2 *in vitro* (model testu priepustnosti), publikovanej literatúry a ústneho vysvetlenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh z 26. júna 2013 výbor CHMP usúdil, že upustenie od štúdie bioekvivalencie je prijateľné, a preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Okrido v požadovaných indikáciách je priaznivý.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Keďže

- výbor vzal do úvahy oznámenie o predložení podnetu, ktorý iniciovalo Spojené kráľovstvo podľa článku 29, bod (4) smernice 2001/83/ES,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na vyriešenie potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou lieku Okrido 6 mg/ml perorálny roztok,
- výbor usúdil, že upustenie od štúdie bioekvivalencie namiesto štúdie biologickej dostupnosti pre liek Okrido *in vivo* je prijateľné, keďže:
 - liek Okrido aj referenčný liek sa pred podaním rozpustia vo vode a považujú sa za perorálne roztoky, ktoré majú vysokú rozpustnosť v celom gastrointestinálnom trakte vo fyziologickom rozsahu pH. Rozpustnosť a/alebo rozpúšťanie sa preto nepovažujú za limitujúci faktor v súvislosti s absorpciou *in vivo*,
 - prednizolón (vo forme fosforečnanu sodného) má vysokú priepustnosť na základe modelu priepustnosti Caco-2 cell *in vitro* a priepustnosť lieku Okrido nie je ovplyvnená pomocnou látkou sorbitol,
 - prednizolón sa rýchlo a takmer úplne absorbuje v hornej časti gastrointestinálneho traktu,
- výbor sa tiež zmienil o predložených údajoch z literatúry, ktoré dokazujú, že sorbitol v perorálnych prednizolónových roztokoch nemá klinicky významný vplyv na účinnosť a

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.

bezpečnosť, aj keď uznal, že táto literatúra je menej relevantná vzhľadom na upustenie od štúdie bioekvivalencie,

- výbor preto dospel k záveru, že upustenie od štúdie bioekvivalencie je prijateľné a pomer prínosu a rizika pre liek Okrido v požadovaných indikáciách je priaznivý,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú finálne verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k tomuto stanovisku.