

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR DEN POSITIVE UDTALELSE

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Okrido og relaterede navne (se bilag I)

Okrido er en oral opløsning, som indeholder 6 mg/ml af glukokortikoidet prednisolon som prednisolonnatriumphosphat. De ansøgte indikationer for Okrido, oral opløsning, 6 mg/ml, omfatter en lang række sygdomme, hvor der er behov for symptomatisk antiinflammatorisk/immunosuppressiv behandling. Indikationer og dosering svarer til det anførte referencelægemiddel Prednisolone Tablets Sovereign (opløselige tabletter, 5 mg).

Et af de vigtigste hjælpestoffer i Okrido er sorbitol, der anvendes som sødemiddel og er til stede i en koncentration på 500 mg/ml (totalmængde i den højeste dosis 8,3 g) i lægemidlet. Sorbitol er en ikke-absorberbar sukkeralkohol, der anvendes i "sukkerfri" formuleringer, da den ikke udkrystalliseres omkring flaskens åbning og låg. Det anførte referencelægemiddel, Prednisolone Tablets Sovereign (opløselige tabletter, 5 mg), indeholder ikke sorbitol og anbefales opløst i vand på administrationstidspunktet.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Okrido blev indgivet i Det Forenede Kongerige ved den gensidige anerkendelsesprocedure for et generisk lægemiddel i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, og markedsføringstilladelsen blev udstedt af Det Forenede Kongerige efter en "biowaiver" (afkald på biotilgængelighedsundersøgelse). Under den gensidige anerkendelsesprocedure var medlemsstaterne Tyskland og Nederlandene imidlertid af den opfattelse, at påberåbelse af en biowaiver baseret på BSC (Biopharmaceutics Classification System) ikke var fyldestgørende begrundet, og at Okrido derfor kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Under den efterfølgende indbringelsesprocedure i Koordinationsgruppen Vedrørende Gensidig Anerkendelse og Decentralprocedure – lægemidler til mennesker (CMDh) kunne der ikke opnås enighed, da Nederlandene fastholdt sin indvending. CMDh indbragte derfor sagen for CHMP ved en artikel 29, stk. 4-indbringelsesprocedure.

De af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte data blev vurderet, og i det følgende er givet en sammenfatning heraf:

- Opløselighed og opløsning

Det aktive indholdsstof i Okrido, prednisolonnatriumphosphat, er "letopløseligt i vand" (Ph Eur). Ifølge CHMP's "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) anses et lægemiddelstof for letopløseligt, hvis den højeste enkeltdosis, administreret som formulering(er) med hurtig udløsning, er fuldstændig opløselig i 250 ml buffer med pH mellem 1 og 6,8 ved 37 ± 1 °C. For Okrido svarer dette til 0,536 mg/ml for prednisolonphosphat. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt opløselighedsdata, der viser, at prednisolonnatriumphosphat er fuldstændig opløseligt i vand i en koncentration på ~ 8,9 mg/ml, og at prednisolon forbliver i opløsning i hele pH-området fra 1 til 8.

Opløselighed og/eller opløsning anses derfor ikke for at være en absorptionsbegrænsende faktor *in vivo*.

- Permeabilitet/absorption

Ansøgeren har forelagt resultaterne af en *in vitro*-undersøgelse af permeabiliteten for prednisolon med en valideret metode i en model bestående af et monolag af Caco-2-celler.

Resultaterne viser, at permeabiliteten for prednisolon er høj, uanset om det påføres direkte, som Okrido eller som opløselige prednisolontabletter. Efter transport gennem et monolag af Caco-2-

celler blev 84-106 % af den tilførte prednisolondosis genfundet, hvad enten der var tale om prednisolonnatriumphosphat, Okrido, oral opløsning, eller referencelægemidlet Prednisolone Sovereign, opløselige tabletter. Dette er i overensstemmelse med litteraturdata om biotilgængeligheden af prednisolon.

Sammenfattende viser undersøgelsens resultater med in vitro-modellen med Caco-2-celler, at prednisolon udviser høj permeabilitet kendetegnende for stoffer af BCS klasse I, og at permeabiliteten for prednisolon ikke påvirkes af hjælpestoffet sorbitol i Okrido. Permeabilitetsdataene afspejler de foreliggende litteraturdata, som viser, at prednisolon hurtigt og næsten fuldstændigt absorberes passivt fra den øvre del af mave-tarmkanalen.

- Hjælpestoffer

Hjælpestoffet sorbitol findes i Okrido (500 mg/ml) og ikke i referencelægemidlet. Da referencelægemidlet og Okrido begge er orale opløsninger på administrationstidspunktet, er de omfattet af følgende bestemmelse i tillæg II til "Guideline on Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

"Orale opløsninger

Hvis testproduktet på administrationstidspunktet er en vandig oral opløsning og indeholder et aktivt stof i samme koncentration som en godkendt oral opløsning, kan der gives afkald på bioækvivalensundersøgelser. Hvis hjælpestofferne imidlertid påvirker den gastrointestinale transport (f.eks. sorbitol, mannitol osv.), absorptionen (f.eks. overfladeaktive stoffer eller hjælpestoffer, der kan påvirke transportproteiner), in vivo-opløseligheden (f.eks. opløselighedsfremmende stoffer) eller in vivo-stabiliteten, skal der udføres en bioækvivalensundersøgelse, medmindre forskellene i mængden af disse hjælpestoffer kan begrundes tilstrækkeligt ved henvisning til andre data. For orale opløsninger gælder samme krav om ensartethed af hjælpestofferne som for en biowaiver (se tillæg III, punkt IV.2, Hjælpestoffer)."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt publicerede kliniske data (Lucas-Bouwman 2001¹) for at påvise fravær af klinisk relevant virkning af sorbitol på absorptionen af prednisolon. Knuste prednisolontabletter blev sammenlignet med prednisolonsyrup (med sorbitol) hos børn med akut astma, idet det kliniske endepunkt var dyspnø. Forfatterne konstaterede, at der ikke var forskel i score for dyspnø, og konkluderede, at der var terapeutisk ækvivalens, hvilket også indebærer bioækvivalens.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden forelagt sammendraget af en observationsundersøgelse (Staubach 2010²) for at underbygge den kliniske virkning af den orale sorbitolholdige prednisolonopløsning til patienter, der ankommer til akutafsnit med urticaria og/eller Quinckes ødem. Virkningen blev vurderet af patienterne og lægen gennem bedømmelse af resolution af symptomer samt sikkerhed og tolerabilitet. Der opnåedes samme hurtige resolution af symptomer som med intravenøst prednisolon, og sikkerheden og tolerabilitet blev dokumenteret.

I den videnskabelige ekspertudtalelse forelagt af markedsføringstilladelsesindehaveren peges der på, at prednisolon optages hurtigt og næsten fuldstændigt ved passiv absorption fra den øvre del af mave-tarmkanalen (ventriklen, duodenum og tyndtarmen) før den når frem til colon, hvor sorbitol i tilstrækkelig koncentration kan have nogen osmotisk laksativ virkning.

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

Det anerkendes, at sorbitol kan øge den gastrointestinale motilitet som følge af sin osmotiske virkning, hvilket nedsætter tarmpassagetiden og dermed kan nedsætte absorberingen af lægemidler. Chen et al³ (2007)⁴ viste således, at tilstedeværelse af sorbitol medførte væsentligt lavere C_{max} og AUC af ranitidin (BCS klasse III- stof med lav permeabilitet), mens det samme kun gjorde sig gældende for C_{max} for metoprolol (BCS klasse I-stof med høj permeabilitet). I betragtning af den høje opløselighed og den hurtige og næsten fuldstændige absorption i hele tyndtarmens længde var det imidlertid CHMP's opfattelse, at den absorberede mængde prednisolon ikke vil blive påvirket nævneværdigt som følge af nedsat opholdstid af den administrerede dosis i nogen del af tarmen eller som følge af nedsat samlet opholdstid.

Anbefaling

Både Okrido og referenceproduktet opløses i vand før administration og anses for at være orale opløsninger, der udviser høj opløselighed i hele det fysiologiske gastrointestinale pH-område. Opløselighed og opløsning anses derfor ikke for at være en absorptionsbegrænsende faktor *in vivo*.

En model med et monolag af Caco-2 celler viste, at prednisolon har høj permeabilitet kendetegnende for stoffer af BCS klasse I, og at permeabiliteten for prednisolon ikke påvirkes nævneværdigt af hjælpestoffet sorbitol i Okrido. Permeabilitetsdataene afspejler de foreliggende litteraturdata, som viser, at prednisolon hurtigt og næsten fuldstændigt absorberes fra den øvre del af mave-tarmkanalen.

På grundlag af den forelagte *in vitro*-model med monolag af Caco-2-celler (assay-model for permeabilitet), den publicerede litteratur og markedsføringstilladelsesindehaverens mundtlige forklaring den 26. juni 2013 finder CHMP en biowaiver berettiget, hvorfor udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet er positivt for Okrido til de ansøgte indikationer.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget gennemgik alle data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed, hvad angår virkningen og sikkerheden af Okrido, oral opløsning, 6 mg/ml,
- udvalget fandt, at den biowaiver, der var anvendt i stedet for en *in vivo*-biotilgængelighedsundersøgelse for Okrido, kunne godtages, eftersom:
 - både Okrido og referenceproduktet opløses i vand før administration og betragtes som orale opløsninger, der udviser høj opløselighed i hele det gastrointestinale fysiologiske pH-område. Opløselighed og/eller opløsning anses derfor ikke for at være en absorptionsbegrænsende faktor *in vivo*,
 - prednisolon (som natriumphosphat) udviser høj permeabilitet, bestemt ved *in vitro*-modellen for permeabilitet med Caco-2-celler, og permeabiliteten for Okrido påvirkes ikke af hjælpestoffet sorbitol,
 - prednisolon optages hurtigt og næsten fuldstændigt i den øvre del af mave-tarmkanalen.

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.

- udvalget tog desuden den forelagte litteratur til efterretning, der viste, at sorbitol i orale opløsninger af prednisolon ikke vil have klinisk relevant effekt på virkningen og sikkerheden, skønt denne litteratur var af mindre relevans for udvalgets stillingtagen til en biowaiver,
- udvalget konkluderede derfor, at en biowaiver var berettiget, og at benefit/risk-forholdet for Okrido til de ansøgte indikationer er positivt,

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelsen, for hvilken produktresumé, etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III til denne udtalelse.