

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Okrido und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Okrido ist eine orale Lösung, die 6 mg/ml des Glucocorticoids Prednisolon als Prednisolon-Natriumphosphat enthält. Die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete von Okrido orale Lösung 6 mg/ml sind vielfältige Erkrankungen, bei denen eine symptomatische entzündungshemmende/immunsuppressive Therapie erforderlich ist. Die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung stimmen mit denen des zitierten Referenzarzneimittels Prednisolone Tablets Sovereign (lösliche 5-mg-Tablette) überein.

Einer der wichtigsten Bestandteile von Okrido ist Sorbitol, das als Süßungsmittel agiert und in einer Konzentration von 500 mg/ml (Gesamtmenge in der höchsten Dosis: 8,3 g) im Arzneimittel enthalten ist. Sorbitol ist ein nicht resorbierbarer Zuckeralkohol, der in „zuckerfreien“ Formulierungen verwendet wird, da es nicht an der Flaschenöffnung und am Deckel kristallisiert. Das zitierte Referenzarzneimittel Prednisolone Tablets Sovereign (lösliche 5-mg-Tablette) enthält kein Sorbitol und es wird empfohlen, es zum Zeitpunkt der Verabreichung in Wasser aufzulösen.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zuge eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Okrido wurde im Vereinigten Königreich nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG als Generikum eingereicht. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde vom Vereinigten Königreich auf Grundlage eines Biowaivers erteilt. Allerdings waren die Mitgliedstaaten Deutschland und Niederlande während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung der Ansicht, dass der Antrag auf einen BCS-basierten Biowaiver nicht angemessen begründet wurde und Okrido daher ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Während der darauffolgenden Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) konnte kein Konsens erzielt werden, da die Niederlande an ihrem Einwand festhielten. Die CMDh übergab daher dem CHMP die Angelegenheit durch ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Unterstützung dieses Antrags eingereichten Daten wurden beurteilt. Im Folgenden die Zusammenfassung:

▪ Löslichkeit und Auflösung

Der Wirkstoff von Okrido, Prednisolon-Natriumphosphat, ist „in Wasser leicht löslich“ (Ph. Eur.). Gemäß der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz des CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) gilt ein Wirkstoff als hoch löslich, wenn sich die höchste Einzeldosis, die als Formulierung(en) mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verabreicht wird, in 250 ml-Puffern innerhalb des pH-Bereichs 1 bis 6,8 bei 37 ± 1 °C komplett auflöst. Für Okrido entspricht dies 0,536 mg/ml für Prednisolon-Phosphat. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen lieferte Daten zur Löslichkeit, die zeigen, dass sich Prednisolon-Natriumphosphat in Wasser bei einer Konzentration von ca. 8,9 mg/ml komplett auflöst und Prednisolon in einem pH-Bereich von 1 bis 8 in der Lösung bleibt.

Die Löslichkeit und/oder Auflösung gelten daher in Bezug auf die *In-vivo*-Resorption nicht als limitierender Faktor.

▪ Permeabilität/Resorption

Der Antragsteller reichte die Ergebnisse einer *In-vitro*-Untersuchung der Permeabilität von Prednisolon unter Verwendung einer validierten Methode ein, für die das Modell der Monoschichten von Caco-2-Zellen verwendet wurde.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Permeabilität von Prednisolon hoch ist, unabhängig davon, ob es direkt, als Okrido oder als lösliche Prednisolon-Tabletten angewendet wird. Nach einem Transport durch die Monoschichten von Caco-2-Zellen wurde Prednisolon zu 84 % bis 106 % der angewendeten Dosis wiedergefunden, unabhängig davon, ob als Prednisolon-Natriumphosphat, Okrido orale Lösung oder lösliche Tablette des Referenzarzneimittels Prednisolone Sovereign angewendet. Dies stimmt mit den Daten zur Bioverfügbarkeit von Prednisolon aus der Literatur überein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der *In-vitro*-Untersuchung zur Permeabilität von Prednisolon unter Verwendung des Modells der Monoschichten von Caco-2-Zellen zeigen, dass Prednisolon eine hohe Permeabilität, ein Merkmal von Arzneistoffen der BCS-Klasse I, aufweist und die Permeabilität von Prednisolon durch den sonstigen Bestandteil Sorbitol in Okrido nicht beeinflusst wird. Die Daten zur Permeabilität entsprechen den verfügbaren Daten aus der Literatur, die darauf hinweisen, dass Prednisolon rasch und fast vollständig passiv vom oberen Verdauungstrakt resorbiert wird.

▪ Sonstige Bestandteile

Der sonstige Bestandteil Sorbitol ist in Okrido (500 mg/ml), aber nicht im Referenzarzneimittel enthalten. Berücksichtigt man, dass das Referenzarzneimittel und Okrido zum Zeitpunkt der Verabreichung orale Lösungen sind, gilt die folgende Bestimmung von Anhang II der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev. 1):

„Orale Lösungen

Wenn das Prüfpräparat zum Zeitpunkt der Verabreichung eine wässrige orale Lösung ist und einen Wirkstoff in der gleichen Konzentration wie eine zugelassene orale Lösung enthält, kann auf Bioäquivalenzstudien verzichtet werden. Wenn die sonstigen Bestandteile allerdings eine Wirkung auf die Verdauung (z. B. Sorbitol, Mannitol etc.), die Resorption (z. B. Tenside oder sonstige Bestandteile, die einen Einfluss auf Transportproteine haben), die In-vivo-Löslichkeit (z. B. Zusatzlösungsmittel) oder die In-vivo-Stabilität des Wirkstoffes haben, sollte eine Bioäquivalenzstudie durchgeführt werden, es sei denn, die Unterschiede in den Mengen dieser Bestandteile können mit Bezug auf andere Daten angemessen gerechtfertigt werden. Die gleichen Anforderungen für die Ähnlichkeit von sonstigen Bestandteilen gelten im Falle von Biowaivern bei oralen Lösungen (siehe Anhang III, Abschnitt IV.2 Sonstige Bestandteile).“

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte veröffentlichte klinischen Daten (Lucas-Bouwman 2001¹) zur Unterstützung des Nichtbestehens einer klinisch relevanten Wirkung von Sorbitol auf die Resorption von Prednisolon ein. Zerkleinerte Prednisolon-Tabletten wurden mit Prednisolon-Sirup (mit Sorbitol) bei Kindern mit akutem Asthma verglichen, wobei der klinische Endpunkt Dyspnoe war. Die Autoren der Studie stellten fest, dass sich keine Unterschiede bei den Werten für Dyspnoe zeigten, und schlussfolgerten, dass eine therapeutische Äquivalenz besteht, die ebenfalls eine Bioäquivalenz impliziert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte außerdem die Zusammenfassung einer Beobachtungsstudie (Staubach 2010²) zur Unterstützung der klinischen Wirksamkeit der oralen Prednisolon-Lösung mit Sorbitol bei Notfallpatienten mit Urtikaria und/oder Quincke-Ödem vor. Die Wirksamkeit wurde von den Patienten und Ärzten durch die Bewertung des Abklingens der Symptome sowie der Sicherheit und Verträglichkeit beurteilt. Das rasche Abklingen der Symptome war mit der i.v. Therapie mit Prednisolon vergleichbar und die Sicherheit und Verträglichkeit wurden nachgewiesen.

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

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten wissenschaftlichen Sachverständigengutachten weisen darauf hin, dass Prednisolon rasch und fast vollständig passiv vom oberen Verdauungstrakt (Magen, Zwölffingerdarm und Dünndarm) vor Erreichen des Dickdarms, wo Sorbitol in einer ausreichend hohen Konzentration einen osmotischen laxativen Effekt haben kann, resorbiert wird.

Es ist anerkannt, dass Sorbitol infolge seiner osmotischen Wirkung die gastrointestinale Motilität erhöhen und somit die Verdauungsdauer senken kann, was wiederum die Wirkstoffresorption reduzieren kann. Tatsächlich zeigten Chen et al³ (2007)⁴, dass die C_{max} und die AUC von Ranitidin (BCS-Klasse III, Wirkstoff niedriger Permeabilität) unter Sorbitol signifikant gesenkt werden, wobei bei Metoprolol (BCS-Klasse I, Wirkstoff hoher Permeabilität) nur die C_{max} ähnlich beeinflusst wurde. Allerdings war der CHMP unter Berücksichtigung der hohen Löslichkeit und der schnellen und fast vollständigen Resorption über die gesamte Länge des Dünndarms der Ansicht, dass die Menge an resorbiertem Prednisolon durch eine verringerte Residenzzeit der verabreichten Dosis in jeglichem Teil des Darms oder eine verringerte Residenzzeit insgesamt nicht signifikant beeinflusst wird.

Empfehlung

Sowohl Okrido als auch das Referenzarzneimittel werden vor der Verabreichung in Wasser gelöst und gelten als orale Lösungen, die eine hohe Löslichkeit im gesamten gastrointestinalen physiologischen pH-Bereich aufweisen. Die Löslichkeit und Auflösung gelten in Bezug auf die *In-vivo*-Resorption nicht als limitierender Faktor.

Die Permeabilität wurde unter Verwendung des Modells der Monoschichten von Caco-2-Zellen untersucht und die Ergebnisse zeigen, dass Prednisolon eine hohe Permeabilität, ein Merkmal von Arzneistoffen der BCS-Klasse I, aufweist und die Permeabilität von Prednisolon außerdem durch den sonstigen Bestandteil Sorbitol in Okrido nicht signifikant beeinflusst wird. Die Daten zur Permeabilität entsprechen den verfügbaren Daten aus der Literatur, die darauf hinweisen, dass Prednisolon rasch und fast vollständig im oberen Verdauungstrakt resorbiert wird.

Auf Grundlage der eingereichten Daten des *In-vitro*-Modells der Monoschichten von Caco-2-Zellen (Permeabilitäts-Assay-Modell), der veröffentlichten Literatur und der mündlichen Erklärung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen vom 26. Juni 2013 gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass der Biowaiver akzeptiert werden kann, und schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Okrido in den beantragten Anwendungsgebieten positiv ist.

Begründung für das positive Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die vom Vereinigten Königreich eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss überprüfte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten, um die Bedenken der potenziellen schwerwiegenden Risiken für die öffentliche Gesundheit in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Okrido 6 mg/ml orale Lösung zu entkräften.
- Der Ausschuss gelangte zu der Ansicht, dass der Biowaiver, der anstatt einer *In-vivo*-Studie zur Bioverfügbarkeit von Okrido beantragt wurde, akzeptiert werden kann:
 - Sowohl Okrido als auch das Referenzarzneimittel werden vor der Verabreichung in Wasser gelöst und gelten als orale Lösungen, die eine hohe Löslichkeit im gesamten

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.

gastrointestinalen physiologischen pH-Bereich aufweisen. Die Löslichkeit und/oder Auflösung gelten daher in Bezug auf die *In-vivo*-Resorption nicht als limitierender Faktor.

- Prednisolon (als Natriumphosphat) weist eine hohe Permeabilität auf, wie durch das *In-vitro*-Permeabilitätsmodell der Caco-2-Zellen bestimmt wurde, und die Permeabilität von Okrido wird durch den sonstigen Bestandteil Sorbitol nicht beeinflusst.
- Prednisolon wird schnell und fast vollständig im oberen Verdauungstrakt resorbiert.
- Der Ausschuss nahm auch die eingereichten Daten aus der Literatur zu Kenntnis, die zeigen, dass Sorbitol in oralen Prednisolon-Lösungen keine klinisch relevante Wirkung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit hat, obwohl anerkannt wurde, dass die Literatur für die Erwägung eines Biowaivers weniger relevant ist.
- Der Ausschuss schlussfolgerte daher, dass ein Biowaiver gerechtfertigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Okrido in den beantragten Anwendungsgebieten positiv ist —

empfahl der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion, wie in Anhang III dieses Gutachtens aufgeführt, entspricht.