

ANNEX II

***KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI
POŻITTIVA***

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Okrido u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Okrido huwa soluzzjoni orali li fiha 6 mg/ml tal-glukokortikoidi prednisolone, bħala prednisolone sodium phosphate (PSP). L-indikazzjonijiet posposti għal Okrido soluzzjoni orali ta' 6mg/ml jinkludu firxa kbira ta' kundizzjonijiet fejn ikun hemm il-ħtieġa ta' terapija anti-infjammatorja/ immunosuppressiva sintomatika. L-indikazzjonijiet u l-pożoloġija huma konsistenti ma' dawg tal-prodott ta' referenza kkwotat Prednisolone Tablets Sovereign (pillola li tinħall ta' 5 mg).

Wieħed mill-eċċipjenti ewlenin f'Okrido huwa sorbitol li huwa inkluz bħala dolċifikant u huwa preżenti f'konċentrazzjoni ta' 500 mg/ml (l-ammont totali fl-ogħla doża huwa ta' 8.3g) fil-prodott mediċinali. Sorbitol huwa alkohol taz-zokkor li ma jiġix assorbit li jintuża f'formulazzjonijiet 'mingħajr zokkor' għaliex ma jikkristallizzax madwar il-fetħa tal-flixxun u mat-tapp. Il-prodott mediċinali ta' referenza kkwotat Prednisolone Tablets Sovereign (pillola li tinħall ta' 5 mg), ma fihx sorbitol u huwa rrakkomandat li jinħall fl-ilma fil-ħin tal-ġoti.

L-applikazzjoni għal rikonossiment reċiproku għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) għal Okrido intbagħtet lir-Renju Unit bħala prodott mediċinali ġeneriku skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, u l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ingħatat mir-Renju Unit abbażi ta' *biowaiver*. Madankollu, matul il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP), l-Istati Membri l-Ġermanja u l-Pajjiżi l-Baxxi kienu tal-opinjoni li t-talba għal *biowaiver* abbażi tal-BSC ma kinitx ġiet iġġustifikata b'mod adegwat, u li abbażi ta' dan Okrido jista' jkun ta' riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Matul il-proċedura ta' referenza tas-CMD-h li segwiet, l-ebda kunsens ma seta' jintlaħaq peress li l-Pajjiżi l-Baxxi żammew l-oġġezzjoni tagħhom. Għalhekk is-CMDh irrefera l-kwistjoni lis-CHMP permezz ta' proċedura ta' referenza tal-Art 29(4).

Id-dejta sottomessa mill-MAH b'appoġġ ta' din l-applikazzjoni ġiet evalwata, u sommarju huwa pprovdut hawn taħt:

- Solubilità u dissoluzzjoni

Is-sustanza attiva f'Okrido, prednisolone sodium phosphate, hija 'liberament solubbli fl-ilma' (Ph Eur). Skont il-Linja Gwida tas-CHMP dwar l-Investigazzjoni ta' Bijoequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), sustanza mediċinali hija meqjusa solubbli ħafna jekk l-ogħla doża unika mgħotija bħala formulazzjoni(jiet) b'rilevazzjoni immedjata tinħall(jinħallu) kompletament f'250 ml ta' *buffers* fil-firxa ta' pH 1 – 6.8 f'37±1 °C. Għal Okrido, dan huwa ugwal għal 0.536 mg/ml għal prednisolone phosphate. Il-MAH ipprova dejta dwar is-solubilità li turi li prednisolone sodium phosphate (PSP) jinħall kompletament fl-ilma f'konċentrazzjoni ta' ~ 8.9 mg/ml, u li prednisolone jibqa' fis-soluzzjoni madwar il-firxa tal-pH ta' 1 sa 8.

Għalhekk is-solubilità u/jew id-dissoluzzjoni mhumiex meqjusa fatturi li jillimitaw f'termini ta' assorbiment *in vivo*.

- Permeabilità/Assorbiment

L-applikant ippreżenta r-riżultati ta' investigazzjoni *in vitro* tal-permeabilità ta' prednisolone bl-użu ta' metodoloġija validata li tinvolvi l-mudell ta' saff uniku ta' ċelloli Caco-2.

Ir-riżultati jindikaw li l-permeabilità ta' prednisolone hija għolja, sew jekk applikat direttament, bħala Okrido jew bħala pilloli solubbli ta' prednisolone. Wara t-trasport ġos-saff uniku ta' ċelloli Caco-2, prednisolone kien irkuprat fil-medda ta' 84% sa 106% tad-doża applikata, sew bħala prednisolone sodium phosphate, Okrido soluzzjoni orali jew il-prodott mediċinali ta' referenza

Prednisolone Sovereign pillola solubbli. Dan huwa skont id-dejta dwar il-bijodisponibilità ta' prednisolone fil-letteratura.

Fil-qosor, ir-riżultati tal-investigazzjoni in vitro tal-permeabilità ta' prednisolone bl-użu tal-mudell tač-čelloli Caco-2 urew li prednisolone juri permeabilità għolja, karatteristika ta' sustanzi tal-klassi I tal-BCS, u wkoll li l-permeabilità ta' prednisolone mhijiex affettwata mill-eċċipjent sorbitol f'Okrido. Id-dejta dwar il-permeabilità tirrifletti d-dejta disponibbli mil-letteratura, li tindika li prednisolone jiġi assorbit b'mod mgħaġġel u jiġi kważi kompletament assorbit b'mod passiv mill-passaġġ gastrointestinali ta' fuq.

▪ Eċċipjenti

L-eċċipjent sorbitol huwa disponibbli f'Okrido (500 mg/ml) u mhux fil-prodott mediċinali ta' referenza. Meta wieħed iqis li l-prodott mediċinali ta' referenza u Okrido huma soluzzjonijiet orali fil-ħin tal-ġhoti, id-dispożizzjoni li ġejja tal-Appendiċi II tal-Linja Gwida dwar l-Investigazzjoni ta' Bijoequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1) hija applikabbli:

'Soluzzjonijiet orali

Jekk il-prodott tat-test ikun soluzzjoni orali milwiema fil-ħin tal-ġhoti u fiha sustanza attiva fl-istess konċentrazzjoni bħal soluzzjoni orali approvata, studji ta' bijoequivalenza jistgħu jiġu rrinunzjati. Madankollu jekk l-eċċipjenti jistgħu jaffettwaw it-tranżitu gastrointestinali (eż. sorbitol, mannitol, eċċ.), l-assorbiment (eż. surfetanti jew eċċipjenti li jistgħu jaffettwaw il-proteini ta' trasport), is-solubilità in vivo (eż. kosolventi) jew l-istabbiltà in vivo tas-sustanza attiva, għandu jsir studju ta' bijoequivalenza, sakemm id-differenzi fl-ammonti ta' dawn l-eċċipjenti jistgħu jiġu adegwatament iġġustifikati b'referenza għal dejta oħra. L-istess rekwiżiti għal similarità fl-eċċipjenti japplikaw għal soluzzjonijiet orali bħal Biowaivers (ara l-Appendiċi III, Sezzjoni IV.2 Eċċipjenti).'

Il-MAH issottometta dejta klinika ppubblikata (Lucas-Bouwman 2001¹) biex jappoġġja n-nuqqas ta' effett klinikament rilevanti ta' sorbitol fuq l-assorbiment ta' prednisolone. Pilloli mgħaffġa ta' prednisolone kienu mqabbla ma' xieropp ta' prednisolone (b'sorbitol), fit-tfal b'ażżma akuta, bl-użu ta' dispneja bħala l-punt ta' tmiem kliniku. L-awturi tal-istudju sabu li ma kien hemm l-ebda differenza fil-punteġġi tad-dispneja u kkonkludew ekwivalenza terapewtika, li timplika wkoll bijoequivalenza.

Il-MAH ipprova wkoll astratt ta' studju ta' osservazzjoni (Staubach 2010²) biex jappoġġja l-effikaċja klinika tas-soluzzjoni orali ta' prednisolone li fiha sorbitol fuq pazjenti fuq kura ta' emergenza li jipprezentaw b'urtikarja u/jew edema ta' Quincke. L-effikaċja tkejjlet mill-pazjenti u mit-tabib billi kklassifikaw ir-riżoluzzjoni tas-sintomi kif ukoll is-sigurtà u t-tollerabbiltà. Ir-riżoluzzjoni rapida tas-sintomi kienet komparabbli ma' terapija i.v. bi prednisolone, u sigurtà u t-tollerabbiltà ntwerew.

Id-Dikjarazzjonijiet Xjentifiċi Esperti pprovduti mill-MAH, jissuggerixxu li prednisolone jiġi assorbit b'mod mgħaġġel u jiġi kważi kompletament assorbit b'mod passiv mill-passaġġ gastrointestinali ta' fuq (l-istonku, id-duwodenu u l-musrana ż-żgħira) qabel ma jilhaq il-kolon, fejn f'konċentrazzjoni għolja biżżejjed sorbitol jista' jeżerċita xi effett lassattiv osmotiku.

Ġie rikonoxxut li sorbitol jista' jżid il-motilità gastrointestinali, bħala konsegwenza tal-effett osmotiku tiegħu, u b'hekk inaqqas iż-żmien ta' tranżitu gastrointestinali, li dan jista' jnaqqas l-assorbiment tal-mediċina. Tabilhaqq Chen et al³ (2007)⁴ urew li fil-preżenza ta' sorbitol, is-Cmax u

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.

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.

L-AUC ta' ranitidine (klassi III tal-BCS, sustanza b'permeabilità baxxa) tnaqqsu b'mod sinifikanti filwaqt li s-Cmax biss ta' metoprolol (klassi I tal-BCS sustanza b'permeabilità għolja) kien affettwat b'mod simili. Madanakollu meta wieħed iquis is-solubilità għolja, u l-assorbiment mgħaġġel u kważi komplet matul it-tul sħiħ tal-musrana ż-żgħira, is-CHMP kien tal-fehma li l-ammont ta' prednisolone assorbit mhuwiex se jiġi affettwat b'mod sinifikanti mit-tnaqqis fil-ħin ta' residenza tad-doża mgħotija f'xi segment tal-musrana, jew tnaqqis fil-ħin ta' residenza intestinali b'mod generali.

Rakkomandazzjoni

Kemm Okridu kif ukoll il-prodott ta' referenza jinħallu fl-ilma qabel ma jingħataw u huma meqjusa soluzzjonijiet orali, li juru solubilità għolja matul il-firxa tal-pH fiżjoloġiku gastrointestinali. Is-solubilità u/jew id-dissoluzzjoni mhumieq meqjusa fatturi li jillimitaw f'termini ta' assorbiment *in vivo*.

Il-permeabilità ġiet investigata bl-użu tal-mudell ta' saff uniku ta' ċelloli Caco-2 u r-riżultati wrew li prednisolone juri permeabilità għolja karatteristika ta' sustanzi tal-klassi I tal-BCS, u wkoll li l-permeabilità ta' prednisolone mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-eċċipjent sorbitol f'Okridu. Id-dejta dwar il-permeabilità tirrifletti l-letteratura disponibbli, li tindika li prednisolone jiġi assorbit b'mod mgħaġġel u jiġi kważi kompletament assorbit mill-passaġġ gastrointestinali ta' fuq.

Abbażi tal-mudell *in-vitro* ppreżentat ta' saff uniku ta' ċelloli Caco-2 (mudell tal-analiżi tal-permeabilità), letteratura ppubblikata u l-ispejgazzjoni orali mill-MAH fis-26 ta' Ġunju 2013, is-CHMP iquis li l-*biowaiver* hija aċċettabbli, u għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Okridu fl-indikazzjonijiet applikati huwa favorevoli.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdija mir-Renju Unit skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sabiex jiġi indirizzat ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tal-effikaċja u s-sigurtà għal Okridu 6 mg/ml soluzzjoni orali.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-*biowaiver* applikat minflok studju *in vivo* dwar il-bijodisponibilità għal Okridu kien aċċettabbli peress li:
 - Kemm Okridu kif ukoll il-prodott ta' referenza jinħallu fl-ilma qabel ma jingħataw u huma meqjusin soluzzjonijiet orali, li juru solubilità għolja matul il-firxa tal-pH fiżjoloġiku gastrointestinali. Għalhekk is-solubilità u/jew id-dissoluzzjoni mhumieq meqjusa fatturi li jillimitaw f'termini ta' assorbiment *in vivo*.
 - Prednisolone (bħala sodium phosphate) juri permeabilità għolja kif determinat mill-mudell *in vitro* tal-permeabilità taċ-ċelloli Caco-2, u l-permeabilità ta' Okridu mhijiex affettwata mill-eċċipjent sorbitol.
 - Prednisolone jiġi assorbit b'mod mgħaġġel u jiġi kważi kompletament assorbit fil-passaġġ gastrointestinali ta' fuq.
- Il-Kumitat innota wkoll id-dejta mil-letteratura li ġiet sottomessa, li wriet li sorbitol f'soluzzjonijiet orali ta' prednisolone ma kienx se jeżerċita effett klinikament rilevanti f'termini ta' effikaċja u sigurtà, għalkemm irrikonoxxa li din il-letteratura kienet anqas rilevanti għall-kunsiderazzjoni tal-*biowaiver*.

- Għalhekk il-Kumitat ikkonkluda li l-*biowaiver* kien ġustifikat u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Okrido fl-indikazzjonijiet applikati huwa favorevoli,

is-CHMP irrakkomanda l-ġoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalih is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali li nkisbu matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III ta' din l-Opinjoni.