

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Okrido och associerade namn (se bilaga I)

Okrido är en oral lösning som innehåller 6 mg/ml av glukokortikoiden prednisolon, som prednisolonnatriumfosfat (PSP). De föreslagna indikationerna för Okrido oral lösning 6 mg/ml innefattar ett brett fält av tillstånd där det behövs symtomatisk antiinflammatorisk/immunsuppressiv behandling. Indikationerna och doseringen är desamma som för det återopade referensläkemedlet Prednisolon Tablets Sovereign (5 mg löslig tablett).

Ett av nyckelhjälpämnen i Okrido är sorbitol vilket ingår som sötningsmedel med en koncentration på 500 mg/ml (total mängd vid den högsta dosen är 8,3 g) i läkemedlet. Sorbitol är en icke-absorberbar sockeralkohol som används i "sockerfria" formuleringar eftersom den inte kristalliseras runt flaskans öppning och lock. Det återopade läkemedlet Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg löslig tablett), innehåller inte sorbitol och det rekommenderas att tabletterna löses upp i vatten vid administrering.

Ansökan om godkännande för försäljning av Okrido som generiskt läkemedel lämnades in i Storbritannien genom förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG, och godkännandet för försäljning beviljades av Storbritannien på basis av en biowaiver (ett undantag från kravet att visa bioekvivalens). Under förfarandet för ömsesidigt erkännande ansåg dock medlemsstaterna Tyskland och Nederländerna att kravet på en BSC-baserad biowaiver inte hade motiverats tillräckligt, och att Okrido på denna basis kunde utgöra en potentiell allvarlig risk för folkhälsan. Under det påföljande CMD-h-hänskjutningsförfarandet kunde man inte uppnå någon konsensus eftersom Nederländerna stod kvar vid sin invändning. Därför hänsköt CMDh ärendet till CHMP genom ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4.

Uppgifterna som lämnades in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för denna ansökan bedömdes, och en sammanfattning lämnas nedan:

- Löslighet och upplösning

Det aktiva innehållsämnet i Okrido, prednisolonnatriumfosfat, är "fritt lösligt i vatten" (Ph Eur). Enligt CHMP:s Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), betraktas en läkemedelssubstans som lättlöslig om den högsta engångsdos som administreras som formulering(ar) med omedelbar frisättning (immediate release) upplöses helt i 250 ml buffert inom pH-intervallet 1-6,8 vid 37 ± 1 °C. För Okrido motsvarar detta 0,536 mg/ml för prednisolonfosfat. Innehavaren av godkännandet för försäljning har tillhandahållit uppgifter om löslighet som visar att prednisolonnatriumfosfat (PSP) upplöses helt i vatten vid en koncentration på ~ 8,9 mg/ml, och att prednisolon är kvar i lösningen genom pH-intervallet 1 till 8.

Löslighet och/eller upplösning anses därför inte vara någon begränsande faktor när det gäller *in vivo*-absorption.

- Permeabilitet/absorption

Den sökande har lämnat in resultaten av en *in vitro*-undersökning av permeabiliteten för prednisolon med användning av validerad metodologi som involverar cellmodellen Caco-2-monoskikt.

Resultaten indicerar att permeabiliteten för prednisolon är hög, vare sig det appliceras direkt, som Okrido eller som lösliga prednisolontabletter. Efter transport genom monoskiktet av Caco-2-celler återvanns prednisolon inom intervallet 84 % till 106 % av den tillförda dosen, oavsett om det var

som prednisolonnatriumfosfat, Okrido oral lösning eller referensläkemedlet Prednisolone Sovereign löslig tablett. Detta överensstämmer med uppgifter i litteraturen om biotillgänglighet för prednisolon.

Sammanfattningsvis visade resultaten av *in vitro*-undersökningen av permeabiliteten för prednisolon med användning av Caco-2-cellmodellen att prednisolon uppvisar hög permeabilitet, kännetecknande för substanser av BCS-klass I, och även att permeabiliteten för prednisolon inte påverkas av hjälpämnet sorbitol i Okrido. Uppgifterna om permeabilitet är förenliga med de tillgängliga uppgifterna i litteraturen, vilka indikerar att prednisolon snabbt och nästan fullständigt absorberas passivt från den övre delen av mag-tarmkanalen.

▪ Hjälpämnen

Hjälpämnet sorbitol finns i Okrido (500 mg/ml) men inte i referensläkemedlet. Med tanke på att referensläkemedlet och Okrido är orala lösningar vid tiden för administrering är följande föreskrift i bilaga II i Guideline on Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1) tillämplig:

"Orala lösningar

Om testprodukten är en oral vattenlösning vid tiden för administrering och innehåller en aktiv substans i samma koncentration som en godkänd oral lösning, kan kravet på bioekvivalensstudier undantas. Om hjälpämnen kan påverka passagen genom mag-tarmkanalen (t.ex. sorbitol, mannitol, osv.), absorption (t.ex. ytaktiva ämnen eller hjälpämnen som kan påverka transportproteiner), in vivo-löslighet (t.ex. hjälpplösningsmedel) eller in vivo-stabilitet för den aktiva substansen, ska dock en bioekvivalensstudie utföras, såvida inte skillnaderna i mängden av dessa hjälpämnen kan motiveras på ett lämpligt sätt genom referenser till andra uppgifter. Samma krav på likvärdighet hos hjälpämnen gäller för orala lösningar som för biowaivers (se bilaga III, avsnitt IV.2 Hjälpämnen)."

Innehavaren av godkännandet för försäljning har lagt fram publicerade kliniska uppgifter (Lucas-Bouwman 2001¹) till stöd för bristen på en kliniskt relevant effekt av sorbitol på prednisolonabsorption. Krossade prednisolontabletter jämfördes med prednisolonsirap (med sorbitol), hos barn med akut astma, med dyspné som det kliniska effektmåttet. Studiens upphovsmän fann att det inte var någon skillnad i dyspnépoäng och drog slutsatsen terapeutisk ekvivalens, vilket även skulle innebära bioekvivalens.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har även tillhandahållit sammandraget av en observationsstudie (Staubach 2010²) till stöd för den kliniska effekten av den orala prednisolonlösningen som innehåller sorbitol på akutvårdspatienter som kommer in med urtikaria och/eller Quinckes ödem. Effekt mättes av patienter och läkare genom skattning av symtomupplösning liksom av säkerhet och tolerabilitet. Den snabba upplösningen av symtom var jämförbar med intravenös behandling med prednisolon, och säkerhet och tolerabilitet visades.

Uttalandena från vetenskapliga experter som tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning, tyder på att prednisolon snabbt och nästan fullständigt absorberas passivt från den övre delen av mag-tarmkanalen (magsäck, tolvfingertarm och tunntarm) innan det når tjocktarmen, där sorbitol vid en tillräckligt hög koncentration kan utöva en viss osmotisk laxerande effekt.

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 har bekräftats att sorbitol kan öka gastrointestinal motilitet, till följd av dess osmotiska effekt, och därigenom reducera den gastrointestinala passagetiden, vilket i sin tur kan reducera läkemedelsabsorption. Faktum är att Chen et al³ (2007)⁴ visade att vid förekomst av sorbitol reducerades C_{max} och AUC för ranitidin (BCS-klass III, substans med låg permeabilitet) signifikant medan endast C_{max} för metoprolol (BCS-klass I, substans med hög permeabilitet) påverkades på liknande sätt. Med hänsyn tagen till den höga lösligheten och den snabba och nästan fullständiga absorptionen längs tunntarmens hela längd, ansåg dock CHMP att mängden prednisolon som absorberas inte påverkas signifikant om den administrerade dosen ligger kvar en kortare tid i något segment i tunntarmen, eller om den totala tiden i tarmarna förkortas.

Rekommendation

Både Okrido och referensläkemedlet upplöses i vatten före administrering och betraktas som orala lösningar, vilka uppvisar hög löslighet genom det gastrointestinala fysiologiska pH-intervallet. Löslighet och upplösning anses inte vara någon begränsande faktor vad beträffar *in vivo*-absorption.

Permeabilitet har undersökts *in vitro* med användning av cellmodellen Caco-2-monoskikt och resultaten visade att prednisolon uppvisar kännetecknen på hög permeabilitet för substanser av BCS-klass I, och även att permeabiliteten för prednisolon inte påverkas signifikant av hjälpämnet sorbitol i Okrido. Uppgifterna om permeabilitet är förenliga med den tillgängliga litteraturen, vilket indikerar att prednisolon snabbt och nästan fullständigt absorberas i den övre delen av mag-tarmkanalen.

Baserat på den framlagda *in vitro*-cellmodellen Caco-2-monoskikt (permeabilitetsanalysmodell), publicerad litteratur och den muntliga förklaringen av innehavaren av godkännandet för försäljning den 26 juni 2013, anser CHMP att biowaivern är acceptabel, och drar därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Okrido i de indikationer som ansökan gäller är gynnsamt.

Skäl till positivt yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade anmälan om hänskjutningsförfarande som inlett av Storbritannien enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG;
- Kommittén granskade alla uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning för att åtgärda den potentiella allvarliga risken för folkhälsan när det gäller effekten och säkerheten för Okrido 6 mg/ml oral lösning.
- Kommittén ansåg att den biowaiver som tillämpats istället för en *in vivo*-biotillgänglighetsstudie för Okrido var acceptabel av följande skäl:
 - Både Okrido och referensläkemedlet upplöses i vatten före administrering och betraktas som orala lösningar, vilka uppvisar hög löslighet genom det gastrointestinala fysiologiska pH-intervallet. Därför anses löslighet och/eller upplösning inte vara någon begränsande faktor vad beträffar *in vivo*-absorption.
 - Prednisolon (som natriumfosfat) uppvisar hög permeabilitet vilket fastställdes med *in vitro* Caco-2-cellpermeabilitetsmodellen, och permeabiliteten för Okrido påverkas inte av hjälpämnet sorbitol.
 - Prednisolon absorberas snabbt och nästan helt i den övre delen av mag-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.

- Kommittén noterade även de litteraturuppgifter som lagts fram, vilka visade att sorbitol i orala prednisolonlösningar inte skulle utöva någon kliniskt relevant effekt när det gäller effekt och säkerhet, även om man konstaterade att denna litteratur var mindre relevant för beaktandet av biowaivern.
- Kommittén drog därför slutsatsen att biowaivern var berättigad och att nytta-riskförhållandet för Okrido i de indikationer som ansökan gäller är gynnsamt,

CHMP har rekommenderat att läkemedlet ska godkännas för försäljning och att produktresumén, märkningen och bipacksedeln behålls i de slutversioner som man kom fram till under samordningsgruppens förfarande så som nämns i bilaga III i detta yttrande.