

Budesonid Medical Valley - sammendrag av bytte

Preparat (generisk og referanse)	Generika- Budesonid Medical Valley kapsler med modifisert frisetting, 3 mg Referanse – Entocort depotkapsler (Enterokapsel med depotegenskaper), 3 mg
ATC-kode	A07EA06
Søkegrunnlag generisk	Hybrid søknad Artikkel 10(3)
Bioekvivalensstudier, hentet fra Assessment report (saksnummer)	The reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period is Entocort, 3 mg, prolonged-release capsule, hard, authorised in Sweden since 1995, with Tillotts Pharma GmbH as marketing authorisation holder. The reference product used in the bioequivalence studies is Entocord, 3 mg, modified-release capsule, hard, from Spain with Tillotts Pharma GmbH as marketing authorisation holder. To support the marketing authorisation application the applicant has conducted two single-dose bioequivalence studies comparing Budesonide with the reference product Entocord in fasting and fed conditions and a post hoc sensitivity analysis of different partial AUCs from the performed studies.
Indikasjon / pasientgruppe (tatt fra SPC)	Crohns sykdom: Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens. Barn $\geq$ 8 år, med kroppsvekt over 25 kg: Korttidsbehandling av mild til moderat aktiv Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens når induksjon av remisjon ikke har lyktes med enteral ernæring. Mikroskopisk kolitt: Induksjon av remisjon hos pasienter med mikroskopisk kolitt. Vedlikeholdsbehandling av alvorlig, tilbakevendende mikroskopisk kolitt
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC til referanseprodukt)	Kliniske data indikerer at budesonid kan ha lokal effekt. Virkningsmekanismen ved behandling av Crohns sykdom er ikke helt klarlagt, men budesonid gitt peroralt blokkerer tilstrømning av inflammatoriske celler og hemmer frisetting av inflammatoriske mediatorer ved påvirkning av arachidonsyremetabolismen. Budesonid 9 mg gir sammenlignet med prednisolon 40 mg likeverdig klinisk

	remisjonsfrekvens hos pasienter med Crohns sykdom av mild til moderat grad, men signifikant mindre påvirkning av HPA-aksen. <i>Absorpsjon:</i> Etter peroral dosering med vanlig mikronisert budesonid skjer det en rask og tilsynelatende fullstendig absorpsjon. En vesentlig del av det absorberte legemidlet opptas i ileum og den oppstigende delen av kolon. Etter en enkeltdose budesonid hos pasienter med aktiv Crohns sykdom, er den systemiske tilgjengeligheten 12-20 %. Hos friske individer er den tilsvarende systemiske tilgjengeligheten 9-12 %. Etter åtte ukers gjentatt dosering nærmer den systemiske tilgjengeligheten seg samme verdi som hos friske individer. <i>Distribusjon:</i> Budesonid har stort distribusjonsvolum (ca 3 l/kg). Bindingen til plasmaproteiner ligger gjennomgående på 85-90%. Etter en peroral dose budesonid 9 mg, ligger den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen etter 3-5 timer på ca 5-10 nmol/l. <i>Biotransformasjon:</i> Budesonid gjennomgår en omfattende biotransformasjon ved first pass metabolisme i leveren, og omformes til metabolitter med liten glukokortikoid effekt. Den glukokortikoide effekten hos hovedmetabolittene, 6-β-hydroksybudesonid og 16-α-hydroksyprednisolon, er mindre enn 1 % sammenliknet med budesonid. Metabolismen av budesonid er i hovedsak mediert via CYP3A, en subfamilie av cytokrom 450.	
Kvalitativ sammensetning	Generika Hver kapsel inneholder 3 mg budesonid Hjelpestoffer: <u>Kapselinnhold</u> Etylcellulose Metakrylsyreetylakrylatkopolymer Oljesyre Polysorbat 80 Sukkerkuler (maisstivelse, sukrose) Talkum Trietylsitrat Triglyserider av middels kjedelengde Kapselskall Svart jernoksid (E 172) Rødt jernoksid (E 172) Titandioksid (E 172)	Referanse Hver depotkapsel inneholder inneholder Budesonid 3 mg. Hjelpestoffer: Etylcellulose Acetyltributylsitrat Metakrylsyre-kopolymer Trietylsitrat Antifoam M Polysorbat 80 Talkum Sukkerkuler (sakkarose og maisstivelse) Kapsel Gelatin Titandioksid (E 171) Jernoksid (E 172)

	Gelatin <u>Trykksverte</u> Skjellakk Svart jernoksid (E 172) Propylenglykol (E 1520) Kaliumhydroksid	
Vurdering i Assessment Report	The quality of the hybrid product, Budesonid Medical Valley, is found adequate. There are no objections to approval of Budesonid Medical Valley from a non-clinical and clinical point of view. Based on the submitted pharmaceutical quality data and in vivo PK bioequivalence studies in fasted and fed conditions with additional analyses of different partial AUCs, equivalence regarding efficacy and systemic safety has been demonstrated despite the difference in early AUCs between test product and reference product. The product information is acceptable. The application is therefore recommended for approval.	
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Budesonid Medical Valley kapsel med modifisert frisetting er godkjent etter art. 10.3 - hybrid søknad med Entocort depotkapsel (enterokapsel med depotegenskaper) som referanse. Det er gjort bioekvivalens-studier som er godkjent iht. "Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract", i tillegg til blant annet in vitro oppløsningsstudier og post hoc analyser. Ekvivalens i eksponering av generika og original er vist, og Byttegruppen mener at legemidlene er medisinsk likeverdige. Byttegruppen anbefaler dermed opptak på byttelisten, saken sendes på høring, jmf. Byttegruppens retningslinjer	