

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Dexamethasone Alapis

Дексаметазон е много мощен и глюкокортикоид с продължително действие и с пренебрежими свойства за задържане на натрий. Принципно се използва като противовъзпалителен или имunosупресивен агент. Механизмът на действие се медира от активирането на глюкокортикоидните рецептори, което води до повишена или намалена транскрипция на няколко гена, участващи във възпалителния процес, особено репресията на транскрипцията на гена за цитокини и прякото взаимодействие между глюкокортикоидния рецептор и други транскрипционни фактори, активирани при хронично възпаление. Тъй като има съвсем слаби качества на минералкортикоид, лекарството не е подходящо като монотерапия за контрол на надбъбречната недостатъчност. Дексаметазон има биологичен полуживот от 36 – 54 часа и следователно е стабилен при условия, където се изисква продължително действие на глюкокортикоиди.

Счита се, че това активно вещество има „ясно установена употреба“ в рамките на Европейската общност от поне 10 години, с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност при употребата при определени ендокринни и неендокринни нарушения, при определени случаи на мозъчен оток и за диагностично изследване на надбъбречна хиперфункция.

Следователно, заявлението за Dexamethasone Alapis е изготвено в съответствие с член 10, буква а) на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

Възражаващата засегната държава-членка повдига потенциален сериозен риск за общественото здраве, тъй като е на мнение, че литературните данни, които са подадени относно таблетките дексаметазон, не могат да бъдат екстраполирани към пероралния разтвор дексаметазон без подходящи свързващи данни и съответно ефикасността и безопасността на Dexamethasone Alapis не могат да бъдат демонстрирани в заявлението.

По този начин се инициира сезиране пред Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба и заявителят е помолен да предостави подробна литературна и критична относно ефикасността и безопасността на пероралния разтвор дексаметазон за показанията, за които е подадено заявлението. Заявителят в частност фокусира отговора си върху опасенията, повдигнати относно свързващите данни.

На ден 60 от процедурата на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба процедурата е отнесена до CHMP, тъй като не може да се постигне съгласие. CHMP оценява досието и наличните данни, включително въпросите, повдигнати от възражаващата засегната държава-членка.

От подадената литература в хода на децентрализираната процедура се демонстрира, че дексаметазон се използва широко в клиничната практика за няколко показания за повече от 40 години.

По-голямата част от подадените данни, подкрепящи ефикасността и безопасността с дексаметазон при търсените показания, са получени от таблетни форми. Това отговаря на над 180 литературни доклади (рандомизирани клинични изпитвания (RCT); преразглеждания, монографии (Martindale и т.н.). Следователно, съществува голям обем от данни за ефикасността и безопасността на дексаметазон като фармацевтично вещество. В допълнение са подадени

няколко литературни доклади (клинични изпитвания) относно ефикасността и безопасността на дексаметазон в перорален разтвор/сироп за следните показания, за които е подадено заявление:

- лечение на неендокринни състояния, които отговарят на кортикостероиди
- астма
- профилактика на гадене и повръщане, и лечение на рак с онколитици, които имат тежък еметичен ефект.

Наличните литературни данни относно различните пътища на въвеждане за същото лечение демонстрират, че дексаметазон е еднакво ефективен при всеки път на въвеждане.

Предоставената библиография е сметена за достатъчна, за да подкрепи добре установената употреба на веществото дексаметазон в различните таблетни форми. Тя също демонстрира, че дексаметазон има широк терапевтичен индекс.

От литературните данни, предоставени от заявителя, се демонстрира, че няма значими разлики между бионаличностите на таблетните форми с незабавно освобождаване и елексирните форми на дексаметазон (без значение от използваната елексирна форма). В допълнение, ограниченият брой от публикувани проучвания, които прилагат течна лекарствена форма, използват сходна дозировка на тази на таблетната форма.

Тинктурите са подсладени водно-алкохолни перорални разтвори, които са специално създадени за перорална употреба при деца и кърмачета (Strickley, 2004). Следователно, от фармацевтична гледна точка, тинктурите са вид перорални разтвори и се очаква да се държат *in vivo* като такива.

Следователно, СНМР заключава, че ефикасността и безопасността на активното вещество дексаметазон при терапевтичните показания, за които е подадено заявление, са достатъчно добре демонстрирани от предоставената литература.

Тъй като обаче, във всички статии липсва информация за състава на сиропа, тинктурата или пероралния разтвор дексаметазон, изследвани в предоставените проучвания, се повдигат някои съмнения относно това дали тези данни могат да се приемат за достатъчни, за да позволят свързване на данните за таблетките и за пероралните форми, за които е подадено заявление.

Допълнителни свързващи данни (или напълно обоснованото им отсъствие) между библиографските данни и предложения фармацевтичен продукт са респективно изискани от заявителя в хода на децентрализираната процедура и процедурата по сезиране на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба.

Като оправдание за непредоставянето на проучване за биоеквивалентност, което да постави мост между данните, подадени за таблетната форма и за формата на перорален разтвор, за които е подадено заявление, заявителят кандидатства за право на отказ, основано на BCS (Биофармацевтична система за класификация).

Подходът на право на отказ, основано на BCS, има за цел да намали проучванията за биоеквивалентност *in vivo*. *In vivo* проучванията за биоеквивалентност могат да бъдат отменени, ако може да се оправдае приемане на еквивалентност *in vivo* от задоволителни *in vitro* данни.

Според Приложение II на „Ръководството за изследване на биоеквивалентност (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr)“, кандидатстването за право на отказ, основано на BCS, е ограничено само за високо разтворими лекарствени вещества с позната абсорбция при човека и за които се счита, че нямат тесен терапевтичен индекс.

Повечето от литературата, предоставена от заявителя, касае прилагането на перорална твърда дозова форма, т.е. таблетка. За да се екстраполират данните за ефикасността и безопасността от тези проучвания към формата на пероралния разтвор, за която е подадено заявление, заявителят предоставя данни, които демонстрират, че независимо от незабавното освобождаване на пероралните форми за дозиране (таблетка или разтвор), бионаличността на дексаметазон по отношение на степента и скоростта на абсорбция е била сходна.

Данните за разтворимостта и за абсорбцията, и пермеабилитета на дексаметазон са предоставени от заявителя в хода на децентрализираната процедура и процедурата по сезиране на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба, за да демонстрират, че Dexamethasone Alapis посреща всички критерии за право на отказ, основано на BCS.

Въпреки че „Ръководството за изследване на биоеквивалентност (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr)“ гласи: „В тези случаи, при които тестваният продукт е перорален разтвор, който е предназначен да бъде биоеквивалентен на друга лекарствена форма с незабавно освобождаване, се изискват проучвания за биоеквивалентност“, заявлението за право на отказ, основано на BCS, което да свърже данните от различните лекарствени форми, се счита за напълно обосновано от научна гледна точка, чрез предоставяне на данните от анализ на пермеабилитета през паралелна изкуствена мембрана (РАМРА), литературни и данни за разтворимостта, демонстриращи, че лекарственото вещество дексаметазон има биофармацевтични характеристики по BCS клас I/III и че помощните вещества нямат нежелани ефекти върху бионаличността.

СНМР следователно се съгласява, че библиографските данни, предоставени в подкрепа на заявлението, демонстрират добре установената употреба на дексаметазонови натриев фосфат, използван в пероралния разтвор, и че проучване за бионаличността не е необходимо, за да се демонстрира приложимостта на литературата, използвана в подкрепа на въпросната лекарствена форма.

Силата и качеството на събраните доказателства от по-горната информация, се считат за подходящи за лекарствен продукт с добре установен и широк терапевтичен индекс като дексаметазон.

За кратката характеристика на продукта, постигната в хода на процедурата на координационната група, се счита, че отговаря по адекватен начин на опасенията за безопасността на този лекарствен продукт.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- заявителят е осигурил достатъчно данни от литературата, за да докаже добре установената употреба на дексаметазон,
- ефикасността и безопасността на дексаметазон са адекватно демонстрирани по отношение на показанията, за които са подадени заявления,
- предоставени са задоволителни свързващи данни между таблетната форма и формата на пероралния разтвор от страна на заявителя,

СНМР препоръчва издаването на разрешение(я) за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съобразно окончателните

варианти, приети в рамките на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III на настоящото становище.