

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Dexamethasone Alapis

Dexametazon je vysoce účinný a dlouhodobě působící glukokortikoid se zanedbatelným účinkem na zadržování sodíku. Používá se především jako protizánětlivá nebo imunosupresivní látka. Mechanismus účinku je zprostředkován aktivací glukokortikoidních receptorů, která vede ke zvýšení nebo snížení transkripce množství genů zapojených do zánětlivého procesu, především potlačení přepisu genu pro cytokin a přímé interakci mezi glukokortikoidním receptorem a jinými transkripčními faktory, které jsou aktivovány při chronickém zánětu. Vzhledem k pouze nepatrným mineralokortikoidním vlastnostem je lék nevhodný k léčbě nedostatečnosti kůry nadledvin v monoterapii. Dexametazon má biologický poločas 36–54 hodin, a proto je vhodný v podmínkách, kdy je vyžadován stálý účinek glukokortikoidů.

Tato léčivá látka má v rámci Evropského společenství již nejméně 10 let ověřené používání s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti v použití u některých endokrinních a neendokrinních onemocnění, v některých případech otoku mozku a pro diagnostické testování hyperfunkce kůry nadledvin.

Žádost pro přípravek Dexamethasone Alapis byla tedy podána v souladu s čl. 10 písm. a) nařízení 2001/83/ES v platném znění.

Namítající dotčený členský stát poukázal na možné závažné riziko pro veřejné zdraví na základě svého stanoviska, že předložené údaje z literatury týkající se dexametazonu ve formě tablet nelze bez odpovídajících propojujících údajů použít pro dexametazon ve formě perorálního roztoku, a tudíž v této žádosti nebylo možné prokázat účinnost a bezpečnost přípravku Dexamethasone Alapis.

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMD(h)) zahájila postup předložení žádosti k posouzení a žadatel byl vyzván, aby poskytl podrobnou literaturu a kritické posouzení účinnosti a bezpečnosti dexametazonu ve formě perorálního roztoku v požadovaných indikacích. Žadatel se zaměřil především na odpověď ohledně obav týkajících se propojujících údajů.

Do 60. dne postupu přezkoumávání záležitosti skupinou CMD(h) nebylo dosaženo žádné dohody a záležitost byla tedy předána výboru CHMP. Výbor CHMP zhodnotil předložené dokumenty a dostupné údaje, včetně námitek vznesených namítajícím dotčeným členským státem.

Z literatury předložené v rámci decentralizovaného postupu vyplývá, že dexametazon se v klinické praxi široce užívá v mnoha indikacích již více než 40 let.

Většina údajů předložených na podporu účinnosti a bezpečnosti dexametazonu v požadovaných indikacích se týkala přípravku ve formě tablet. To odpovídá více než 180 zprávám z literatury (randomizované klinické studie; přehledy, monografie (Martindale atd.)). Pro farmaceutickou látku dexametazon je k dispozici velký objem dat týkajících se účinnosti a bezpečnosti. Pro následující požadované indikace bylo předloženo několik zpráv z literatury týkajících se účinnosti a bezpečnosti dexametazonu ve formě perorálního roztoku/sirupu:

- léčba neendokrinních poruch odpovídajících na kortikosteroidy,
- astma,
- prevence nevolnosti a zvracení a léčba nádorového onemocnění onkolytiky, která má závažný emetický účinek.

Z dostupných údajů z literatury týkajících se různých způsobů podání stejné léčby vyplývá, že dexametazon má stejnou účinnost při jakémkoli způsobu podání.

Předložené bibliografické údaje byly považovány za dostatečné na podporu ověřeného používání dexametazonu ve formách různých tablet. Rovněž prokázaly, že dexametazon má široký terapeutický index.

Z údajů z literatury předložených žadatelem vyplývá, že se biologická dostupnost tablet s okamžitým uvolňováním a nápojových forem dexametazonu (bez ohledu na použitou nápojovou formu) významně neliší. Omezený počet publikovaných studií roztoků zkoumal podobné dávkování přípravku ve formě tablet.

Nápoje jsou oslazené hydro-alkoholické perorální roztoky, které jsou zvláště určeny pro perorální užití u kojenců a dětí (Strickley, 2004). Z farmaceutického hlediska jsou nápoje druhem perorálních roztoků, a tudíž by tak měly působit *in vivo*.

Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že účinnost a bezpečnost léčivé látky dexametazonu v požadovaných terapeutických indikacích byla dostatečně prokázána v předložené literatuře.

Vzhledem k tomu, že údaje o složení dexametazonového sirupu, nápoje nebo perorálního roztoku zkoumaných v předložených studiích ve všech člancích chyběly, byly vyjádřeny výhrady, zda lze tato data považovat za dostatečná k propojení údajů týkajících se přípravku ve formě tablet a požadované perorální formy.

V průběhu decentralizovaného postupu a postupů předání záležitosti k přezkoumání koordinační skupinou CMD(h) byl žadatel vyzván k předložení dalších propojujících údajů (nebo plného zdůvodnění jejich nepřítomnosti) týkajících se bibliografických údajů a navrhovaného farmaceutického přípravku.

Jako zdůvodnění nepředložení studie bioekvivalence k propojení údajů týkajících se přípravku ve formě tablet a požadované formy perorálního roztoku požádal žadatel o upuštění od studií bioekvivalence na základě biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS).

Tento přístup upuštění od studií bioekvivalence na základě biofarmaceutického klasifikačního systému je zaměřený na snížení počtu studií bioekvivalence *in vivo*. Studie bioekvivalence *in vivo* lze vyjmout, pokud lze předpokládanou rovnocennost účinku *in vivo* prokázat pomocí dostatečných údajů *in vitro*.

Podle přílohy II „Pokynů pro zkoumání bioekvivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr.)“ se žádost o upuštění od studií bioekvivalence na základě biofarmaceutického klasifikačního systému vztahuje jen na vysoce rozpustné léčivé látky se známým vstřebáváním u lidí, které se nepovažují za látky s úzkým terapeutickým indexem.

Většina literatury předložené žadatelem se týkala podávání perorální pevné lékové formy, tj. tablet. S ohledem na extrapolaci údajů z těchto studií týkajících se účinnosti a bezpečnosti na požadovanou formu perorálního roztoku poskytl žadatel data, která prokazují, že bez ohledu na perorální formu s okamžitým uvolňováním (tablety nebo roztok) byla biologická dostupnost dexametazonu ve smyslu rozsahu a míry vstřebávání podobná.

V průběhu decentralizovaného postupu a postupu předání záležitosti k přezkoumání koordinační skupině CMD(h) poskytl žadatel údaje týkající se rozpustnosti, vstřebávání a prostupnosti dexametazonu s cílem prokázat, že přípravek Dexamethasone Alapis splňuje všechny požadavky přístupu upuštění od studií na základě biofarmaceutického klasifikačního systému.

Přestože „Pokyny pro zkoumání bioekvivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr.)“ uvádějí, že: „V případech, kdy je zkoumaný přípravek ve formě perorálního roztoku, který má být bioekvivalentní s jinou perorální formou přípravku s okamžitým uvolňováním, se požadují studie bioekvivalence“, byla žádost o přístup upuštění od studií na základě biofarmaceutického klasifikačního systému s ohledem na propojení údajů o různých lékových formách považována za

dostatečně zdůvodněnou z vědeckého hlediska, a to na základě předložení údajů o testu prostupnosti přes paralelní umělé membrány (PAMPA), údajů z literatury a údajů o rozpustnosti, ze kterých vyplývá, že léčivá látka dexametazon má podle biofarmaceutického klasifikačního systému biofarmaceutické vlastnosti třídy I/III a že pomocné látky nemají žádné nežádoucí účinky na biologickou dostupnost.

Výbor CHMP proto souhlasil, že bibliografické údaje předložené na podporu žádosti prokazují ověřené používání dexametazonu fosforečnanu sodného používaného v perorálním roztoku a že pro prokázání významu literatury používané na podporu dotčené lékové formy není nutné předložit studii bioekvivalence.

Síla a kvalita důkazů získaných z výše uvedených informací byla považována za dostatečnou pro léčivý přípravek s dobře prokázaným a širokým terapeutickým indexem, jako je dexametazon.

Souhrn údajů o přípravku vypracovaný v rámci postupu koordinační skupiny náležitým způsobem zohlednil obavy týkající se bezpečnosti tohoto léčivého přípravku.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- žadatel poskytl na důkaz ověřeného používání dexametazonu dostatečné údaje z literatury,
- účinnost a bezpečnost dexametazonu byla dostatečně prokázána v požadovaných indikacích,
- žadatel předložil odpovídající propojení údajů o přípravku ve formě tablet a perorálního roztoku,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci. Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.