

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Tudományos következtetések

A Dexamethasone Alapis tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A dexametazon elhanyagolható nátrium-visszatartó tulajdonságokkal rendelkező, igen erős és hosszú hatású glükokortikoid. Elsősorban gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív szerként alkalmazzák. A hatásmechanizmus mediálása glükokortikoid-receptorok aktiválása útján történik, ami a gyulladásos folyamatban szerepet játszó számos gén fokozott vagy csökkent átíródásához, különösen a citokin gén átíródásának elnyomásához, valamint a glükokortikoid-receptor és a krónikus gyulladás esetén aktivált más transzkripciós faktorok közötti közvetlen kölcsönhatáshoz vezet. Mivel ez a szer csupán minimális mineralokortikoid tulajdonságokkal bír, önmagában adva nem alkalmas a mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére. A dexametazon biológiai felezési ideje 36–54 óra, és ezért alkalmazható olyan állapotok esetén, amelyeknél folyamatos glükokortikoid hatásra van szükség.

A hatóanyagot úgy tekintik, hogy esetében az Európai Közösségben az elmúlt 10 évben fennáll a „megalapozott alkalmazás”, hatásossága ismert és biztonságossága elfogadható szintű bizonyos endokrin és nem endokrin zavarok kezelése, illetve az agyödéma bizonyos esetei és a mellékvesekéreg-túlműködés diagnosztikai vizsgálata terén.

A Dexamethasone Alapis-ra vonatkozó kérelmet ezért a módosított 2001/83/EK irányelv 10a. cikkével összhangban nyújtották be.

A kifogással élő érintett tagállam potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot vetett fel, mivel úgy ítélte meg, hogy a dexametazon tablettákra vonatkozóan benyújtott szakirodalmi adatok megfelelő áthidaló adatok hiányában nem extrapolálhatók a dexametazon belsőleges oldatra, és ezért a Dexamethasone Alapis hatásossága és biztonságossága a kérelemben nem volt igazolható.

Ezért a CMD(h)-nál betérjesztést indítottak, és a kérelmezőt felkérték, hogy nyújtson be részletes szakirodalmi és kritikus értékelést a dexametazon belsőleges oldat hatásosságáról és biztonságosságáról a kérelmezett javallatok terén. A kérelmező a választát célzottan az áthidaló adatokkal kapcsolatban felvetett aggályokra összpontosította.

Mivel nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást a CMD(h) eljárásának 60. napján a CHMP elé utalták. A CHMP megvizsgálta a dokumentációt és a rendelkezésre álló adatokat, beleértve a kifogással élő érintett tagállamok által felvetett kérdéseket.

A decentralizált eljárás során benyújtott szakirodalomból kitűnt, hogy a dexametazont számos javallatban több mint 40 éve széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban.

A dexametazon hatásosságát és biztonságosságát a kérelmezett javallatokban alátámasztó, benyújtott adatok többségét a tablettá gyógyszerformákkal nyerték. Ez több mint 180 szakirodalmi jelentésnek felel meg (randomizált klinikai vizsgálatok, áttekintések, monográfiák (Martindale stb.)). A dexametazon hatóanyagra nézve tehát nagy mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre. Ezenfelül a dexametazon belsőleges oldat/szirup formájának hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan benyújtottak néhány szakirodalmi jelentést (klinikai vizsgálatok), az alábbi kérelmezett javallatokra nézve:

- Nem endokrin, kortikoszteroidokra reagáló állapotok kezelése
- Asztma
- Hányinger és hányás megelőzése daganatos betegségek súlyosan hánytató hatású onkolitikus szerekekkel végzett kezelése esetén.

Az ugyanazon kezelés különböző alkalmazási módjairól rendelkezésre álló szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy a dexametazon bármely alkalmazási mód esetén ugyanolyan hatásos.

A benyújtott irodalomjegyzéket elegendőnek ítélték a dexametazon különböző tabletta gyógyszerformák útján végzett megalapozott alkalmazásának alátámasztására. Az irodalomjegyzékből az is kitűnt, hogy a dexametazon széles terápiás indexszel rendelkezik.

A kérelmező által benyújtott szakirodalmi adatok alapján igazolást nyert, hogy a dexametazon azonnali hatóanyag-leadású tabletta gyógyszerformáinak és elixír gyógyszerformáinak biológiai hasznosulása között (az alkalmazott elixír gyógyszerformától függetlenül) nem volt szignifikáns különbség. Ezenfelül az oldatos gyógyszerformát alkalmazó, korlátozott számú közzétett vizsgálat a tabletta gyógyszerformához hasonló adagolást alkalmazott.

Az elixírek édesített, vizes-alkoholos belsőleges oldatok, amelyeket kifejezetten kisgyermek és gyermekek esetében szájon át történő alkalmazásra készítenek (Strickley, 2004). Gyógyszerészeti szempontból tehát az elixírek a belsőleges oldatok egy fajtáját képezik, és *in vivo* körülmények között várhatóan ekként viselkednek.

A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a dexametazon hatóanyag hatásossága és biztonságossága a kérelmezett terápiás javallatokban a benyújtott szakirodalom alapján kielégítően igazolást nyert.

Mindazonáltal – mivel a benyújtott vizsgálatokban tanulmányozott dexametazon szirup, elixír vagy belsőleges oldat összetételéről egyik cikkben sem szerepelt információ – néhány aggály merült fel azzal kapcsolatban, hogy ezeket az adatokat elegendőnek lehet-e tekinteni ahhoz, hogy az adatokat a tabletták és a kérelmezett belsőleges gyógyszerforma között áthidalhassák.

A decentralizált eljárás és a CMD(h) betérjesztési eljárása során ezért a kérelmezőtől a szakirodalmi adatok és a javasolt gyógyszerészeti termék közötti további áthidaló adatokat kértek (vagy ezek hiányának teljes körű indokolását).

A kérelmező annak indoklására, hogy miért nem nyújtott be biológiai egyenértékűségi vizsgálatot a tabletta gyógyszerformára és a kérelmezett belsőleges oldat gyógyszerformára benyújtott adatok áthidalására, mentességet kért a BCS-en (biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszeren) alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alól.

A BCS-en alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre irányuló megközelítés az *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálatok csökkentését szolgálja. Az *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálatok alól akkor adható mentesség, ha az *in vivo* teljesítmény egyenértékűségére vonatkozó feltételezés kielégítő *in vitro* adatokkal igazolható.

A biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatás (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) II. függeléke szerint a BCS-en alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség kérelmezése az ismert humán felszívódású, nagy oldhatóságú és szűk terápiás indexűnek nem tekinthető gyógyszerösszetevőkre korlátozódik.

A kérelmező által benyújtott szakirodalom zöme szájon át alkalmazandó, szilárd adagolási forma, azaz tabletta alkalmazására vonatkozott. Az e vizsgálatokból nyert hatásossági és biztonsági adatoknak a kérelmezett belsőleges oldat gyógyszerformára történő extrapolálása érdekében a kérelmező olyan adatokat nyújtott be, amelyek igazolták, hogy a dexametazon biológiai hasznosulása a felszívódás mértéke és sebessége szempontjából az azonnali hatóanyag-leadású, szájon át alkalmazandó adagolási formától (tabletta vagy oldat) függetlenül hasonló volt.

A kérelmező a decentralizált eljárás és a CMD(h) betérjesztési eljárása során a dexametazon oldhatóságára, valamint felszívódására és permeabilitására vonatkozó adatokat nyújtott be annak igazolására, hogy a Dexamethasone Alapis a BCS-en alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség valamennyi kritériumát teljesítette.

Noha a biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatás (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” kijelenti, hogy: „Azokban az esetekben, amikor a vizsgált termék belsőleges oldat, amelyet biológiailag egyenértékűnek szánnak egy másik, azonnali hatóanyag-leadású, szájon át alkalmazott adagolási formával, biológiai egyenértékűségi vizsgálatokra van szükség”, a BCS-en alapuló, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességnek a különböző gyógyszerformákról nyert adatok áthidalása céljából történő kérelmezését tudományos szempontból megfelelően indokoltnak tartották, tekintve, hogy párhuzamos mesterséges membránpermeabilitási próbák (PAMPA) adatait, szakirodalmi és oldódási adatokat nyújtottak be, amelyek igazolták, hogy a dexametazon hatóanyag a BCS I/II osztályának megfelelő biológiai gyógyszerészeti jellemzőkkel bír, és a segédanyagok semmilyen hátrányos hatást nem gyakorolnak a biológiai hasznosulásra.

A CHMP ezért egyetértett azzal, hogy a kérelem alátámasztására benyújtott szakirodalmi adatok igazolják a belsőleges oldatban alkalmazott dexametazon-nátrium-foszfát megalapozott alkalmazását, és nincs szükség biológiai egyenértékűségi vizsgálatra a szóban forgó gyógyszerforma alátámasztására alkalmazott szakirodalom helytállóságának igazolásához.

A fenti információból nyert bizonyítékok erejét és minőségét megfelelőnek ítélték egy olyan megalapozott alkalmazású és széles terápiás indexű gyógyszer esetében, mint a dexametazon.

A koordinációs csoport eljárása során elért alkalmazási előírásról úgy ítélték meg, hogy megfelelően foglalkozik az e gyógyszerrel kapcsolatos biztonsági aggályokkal.

A pozitív vélemény indokolása

Mivel:

- a kérelmező elegendő szakirodalmi adatot nyújtott be a dexametazon megalapozott alkalmazásának igazolására,
- a dexametazon hatásossága és biztonságossága a kérelmezett javallatokban megfelelően igazolást nyert,
- a kérelmező megfelelő áthidaló adatokat nyújtott be a tablettá gyógyszerformára és a belsőleges gyógyszerformára nézve,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély(ek) kiadását, amely(ek)re nézve az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és betegtájékoztató az ennek a véleménynek a III. mellékletében említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.