

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Dexamethasone Alapis

Dexametazona este un glucocorticoid foarte puternic și cu acțiune de lungă durată, cu proprietăți neglijabile de retenție sodică. Acesta se utilizează, în principal, ca agent antiinflamator sau imunosupresor. Mecanismul de acțiune este mediat prin activarea receptorilor de glucocorticoizi, care determină o transcripție mai mare sau mai mică a numărului de gene implicate în procesul inflamator, în special represiunea transcripției genelor citokinice și interacțiunea directă dintre receptorul de glucocorticoizi și alți factori de transcripție activați în inflamația cronică. Deoarece are proprietăți corticoide minerale minime, medicamentul nu este adecvat ca monoterapie pentru abordarea terapeutică a insuficienței adrenocorticale. Dexametazona are un timp de înjumătățire biologic de 36-54 de ore și, prin urmare, este indicat în afecțiuni în care este necesară o acțiune continuă a glucocorticoidului.

Această substanță activă este considerată a avea o „utilizare bine stabilită” în cadrul Comunității Europene de cel puțin 10 ani, cu o eficacitate recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță în utilizarea în anumite tulburări endocrine și non-endocrine, în anumite cazuri de edem cerebral și pentru testele de diagnosticare a hiperfuncției adrenocorticale.

Prin urmare, cererea pentru Dexamethasone Alapis a fost depusă în conformitate cu articolul 10a din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

Statul membru în cauză care a ridicat obiecții a atras atenția asupra unui potențial risc grav pentru sănătatea publică, deoarece considera că datele din literatura de specialitate privind comprimatele de dexametazonă care fuseseră prezentate nu puteau fi extrapolate la soluția orală de dexametazonă în absența unor date de legătură suficiente și, prin urmare, eficacitatea și siguranța Dexamethasone Alapis nu puteau fi demonstrate în cadrul cererii.

Astfel, a fost inițiată o procedură de sesizare la CMD(h), iar solicitantul a fost invitat să prezinte o literatură de specialitate detaliată și o evaluare critică a eficacității și siguranței soluției orale de dexametazonă în indicațiile solicitate. Solicitantul și-a concentrat în mod expres răspunsul asupra motivelor de îngrijorare exprimate cu privire la datele de legătură.

În ziua 60 a procedurii CMD(h), întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, a fost sesizat CHMP în acest sens. CHMP a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv aspectele indicate de statul membru în cauză care a ridicat obiecții.

Pe baza literaturii de specialitate prezentate în cadrul procedurii descentralizate, s-a demonstrat că dexametazona este utilizată de peste 40 de ani pe scară largă în practica clinică pentru o serie de indicații.

Cele mai multe date prezentate în vederea justificării eficacității și siguranței tratamentului cu dexametazonă în indicațiile solicitate au fost obținute pentru formulele de comprimate. Aceste date echivalează cu peste 180 de rapoarte din literatura de specialitate (studii clinice randomizate (SCR), evaluări, monografii (Martindale etc.). Prin urmare, există un volum considerabil de date de eficacitate și siguranță pentru substanța farmaceutică dexametazonă. În plus, câteva rapoarte din literatura de specialitate (SC) privind eficacitatea și siguranța dexametazonei sub formă de soluție orală/sirop au fost prezentate în următoarele indicații solicitate:

- tratamentul afecțiunilor non-endocrine cu răspuns la corticosteroizi;
- astmă;

- prevenirea grețurilor și vărsăturilor și tratamentul cancerului cu oncolitice care au un efect emetic sever.

Datele disponibile din literatura de specialitate privind diferitele căi de administrare pentru același tratament arată că dexametazona este la fel de eficace indiferent de calea de administrare.

Bibliografia prezentată a fost considerată suficientă pentru a justifica utilizarea bine stabilită a substanței dexametazonă în diferite formule de comprimate. De asemenea, a demonstrat că dexametazona are un indice terapeutic larg.

Pe baza datelor din literatura de specialitate prezentate de solicitant, s-a demonstrat că nu există diferențe semnificative între biodisponibilitatea formulelor de comprimate cu eliberare imediată și cea a formulelor de elixir ale dexametazonei (indiferent de formula de elixir utilizată). În plus, în numărul limitat de studii publicate care au utilizat o formulă de soluție s-au folosit doze similare cu cele folosite pentru formula de comprimat.

Elixirile sunt soluții orale hidroalcoolice îndulcite, care sunt special preparate pentru administrare orală la sugari și copii (Strickley, 2004). Prin urmare, din perspectivă farmaceutică, elixirele sunt un tip de soluții orale și se preconizează că vor acționa ca atare *in vivo*.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că eficacitatea și siguranța substanței active dexametazonă în indicațiile terapeutice solicitate au fost suficient demonstrate de literatura de specialitate prezentată.

Cu toate acestea, întrucât din toate articolele lipseau informațiile referitoare la compoziția siropului, elixirului sau soluției orale de dexametazonă investigate în studiile prezentate, au fost exprimate unele motive de îngrijorare privind posibilitatea ca aceste date să fie considerate suficiente pentru a permite unificarea datelor despre comprimate cu cele despre formulele orale solicitate.

Prin urmare, solicitantului i s-au cerut date de legătură suplimentare (sau justificarea deplină a absenței acestora) între datele bibliografice și produsul farmaceutic propus în cadrul procedurii descentralizate și al procedurii de sesizare CMD(h).

Drept justificare pentru nefurnizarea unui studiu de bioechivalență care să unifice datele prezentate privind formula de comprimat și formula de soluție orală solicitată, solicitantul a înaintat o cerere de bioderogare bazată pe SCB (Sistemul de clasificare biofarmaceutică).

Abordarea privind bioderogarea bazată pe SCB are scopul de a reduce numărul de studii de bioechivalență *in vivo*. Studiile de bioechivalență *in vivo* pot fi exceptate dacă o ipoteză de echivalență în ceea ce privește performanța *in vivo* poate fi justificată prin date *in vitro* satisfăcătoare.

În conformitate cu Anexa II la „Orientările privind investigarea bioechivalenței” („Guideline on the investigation of bioequivalence”, CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Cor.), solicitarea unei bioderogări bazate pe SCB este limitată la substanțele medicamentoase extrem de solubile cu absorbție umană cunoscută și considerate a nu avea un indice terapeutic îngust.

Cea mai mare parte a literaturii de specialitate prezentate de solicitant viza administrarea unei forme de dozare orale solide, respectiv, comprimat. Pentru a extrapola datele de eficacitate și siguranță din aceste studii la formula de soluție orală solicitată, solicitantul a prezentat date care indicau că, indiferent de formula de dozare orală cu eliberare imediată (comprimat sau soluție), biodisponibilitatea dexametazonei ca grad și rată de absorbție este similară.

Date referitoare la solubilitatea dexametazonei, precum și la absorbția și permeabilitatea acesteia, au fost prezentate de solicitant în cadrul procedurii descentralizate și al procedurii de sesizare CMD(h) pentru a demonstra că Dexamethasone Alapis întrunește toate criteriile pentru o bioderogare bazată pe SCB.

Deși „Orientările privind investigarea bioechivalenței” („Guideline on the investigation of bioequivalence”, CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Cor.) prevăd: „În acele cazuri în care produsul de

test este o soluție orală concepută să fie bioechivalentă cu o altă formă de dozare orală cu eliberare imediată, sunt necesare studii de bioechivalență”, cererea privind o bioderogare bazată pe SCB pentru unificarea datelor referitoare la diferite forme farmaceutice a fost considerată suficient justificată din punct de vedere științific prin furnizarea de date dintr-un test paralel de permeabilitate a membranelor artificiale (PAMPA), date din literatura de specialitate și date referitoare la disoluție, demonstrând că substanța medicamentoasă dexametazonă are caracteristici biofarmaceutice de clasa I/III conform SCB și că excipienții nu au efecte adverse asupra biodisponibilității.

Prin urmare, CHMP a fost de acord că datele bibliografice prezentate în sprijinul cererii demonstrează utilizarea bine stabilită a fosfatului sodic de dexametazonă utilizat în soluția orală și că nu este necesar un studiu de bioechivalență pentru a demonstra relevanța literaturii de specialitate utilizate în sprijinul formei farmaceutice în cauză.

Forța probantă și calitatea dovezilor colectate din informațiile de mai sus au fost considerate adecvate pentru un produs medicamentos cu un indice terapeutic extins și bine stabilit cum este dexametazona.

S-a considerat că Rezumatul caracteristicilor produsului obținut în cadrul procedurii grupului de coordonare tratează în mod adecvat motivele de îngrijorare legate de siguranța acestui produs medicamentos.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât,

- solicitantul a prezentat suficiente date din literatura de specialitate pentru a demonstra utilizarea bine stabilită a dexametazonei,
- eficacitatea și siguranța dexametazonei au fost demonstrate suficient în indicațiile solicitate,
- solicitantul a prezentat date de legătură adecvate între formula de comprimat și formula de soluție orală,

CHMP a recomandat acordarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III la prezentul aviz.