

**PRÍLOHA II**

***VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA***

## Vedecké závery

### *Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Dexamethasone Alapis*

Dexametazón je vysoko účinný a dlhodobो pôsobiaci glukokortikoid so zanedbateľným účinkom na zadržiavanie sodíka. Používa sa najmä ako protizápalová alebo imunosupresívna látka. Účinkuje tak, že aktivuje glukokortikoidné receptory, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu transkripcie mnohých génov podieľajúcich sa na zápalových procesoch, najmä k potlačeniu transkripcie génov cytokínov a k priamej interakcii medzi glukokortikoidnými receptormi a ďalšími transkripčnými faktormi, ktoré boli aktivované pri chronickom zápale. Keďže má liek len minimálne vlastnosti minerálnych kortikoidov, nie je dostatočný ako monoterapia na liečbu adrenokortikálnej nedostatočnosti. Dexametazón má biologický polčas 36 – 54 hodín, a preto je vhodný v podmienkach, kde je potrebný neustály glukokortikoidný účinok.

Užívanie tejto účinnej látky je v rámci Európskeho spoločenstva overené už minimálne 10 rokov s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti pri užívaní v prípade niektorých endokrinných a neendokrinných ochorení, v niektorých prípadoch mozgových edémov a na diagnostické testovanie adrenokortikálnej hyperfunkcie.

Žiadosť pre liek Dexamethasone Alapis bola preto predložená v súlade s článkom 10 ods. a smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Dotknutý členský štát vzniesol výhrady týkajúce sa možného závažného rizika pre verejné zdravie, pretože sa domnieval, že údaje z literatúry o tabletách dexametazónu, ktoré boli predložené, sa nemôžu extrapolovať na perorálny roztok dexametazónu bez primeraných paralelných údajov, a preto sa v žiadosti nemohla preukázať účinnosť a bezpečnosť lieku Dexamethasone Alapis.

V rámci koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMD(h)) sa začalo začala konanie a žiadateľ bol vyzvaný, aby v požadovaných indikáciách poskytol podrobnejšie údaje z literatúry a kritické zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti perorálneho roztoku dexametazónu. Žiadateľ sa vo svojej odpovedi osobitne zameril na výhrady týkajúce sa paralelných údajov.

Keďže sa v 60. deň konania v rámci koordinačnej skupiny CMD(h) nedosiahla zhoda, vec bola postúpená výboru CHMP. Výbor CHMP vyhodnotil dokumentáciu a dostupné údaje vrátane otázok vznesených namietajúcimi príslušnými členskými štátmi.

Literatúra, ktorá bola predložená počas decentralizovaného postupu, ukázala, že dexametazón sa vo veľkej miere používa v klinickej praxi na množstvo indikácií už viac ako 40 rokov.

Väčšina predložených údajov podporujúcich účinnosť a bezpečnosť dexametazónu pri indikáciách bola získaná z formy tabliet. To zodpovedá viac ako 180 správam z literatúry (randomizovaným klinickým skúškam (RCT), prehľadom, monografiám (Martindale atď.)). V prípade farmaceutickej látky dexametazón preto existuje obrovský objem údajov o jej účinnosti a bezpečnosti. Okrem toho bolo niekoľko správ z literatúry (klinických skúšok) o účinnosti a bezpečnosti dexametazónu v podobe perorálneho roztoku/sirupu predložených v nasledujúcich požadovaných indikáciách:

- liečba neendokrinných stavov reagujúcich na kortikosteroidy
- astma
- prevencia nevoľnosti a vracania pri liečbe karcinómu onkolytickými liekmi, ktoré majú závažný emetický účinok.

Dostupné údaje z literatúry o rôznych spôsoboch podávania v prípade rovnakej liečby dokazujú, že dexametazón je rovnako účinný, nech je podávaný akoukoľvek cestou.

Poskytnutá bibliografia sa považovala za dostatočnú na podporu overeného užívania látky dexametazón v rôznych formách tabliet. Zároveň ukázala, že dexametazón má široký terapeutický index.

Údaje z literatúry, ktoré poskytol žiadateľ, ukázali, že neexistujú žiadne významné rozdiely medzi biologickou dostupnosťou dexametazónu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním a biologickou dostupnosťou dexametazónom vo forme nápoja (bez ohľadu na použitú formu nápoja). Okrem toho obmedzený počet publikovaných štúdií, ktoré používali liek vo forme roztoku, používali podobné dávkovanie vo forme tabliet.

Nápoje sú sladené hydro-alkoholické perorálne roztoky, ktoré sú špeciálne určené na perorálne použitie u dojčiat a detí (Strickley, 2004). Z farmaceutického hľadiska sú nápoje typom perorálnych roztokov a očakáva sa, že sa tak *in vivo* správajú.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že účinnosť a bezpečnosť účinnej látky dexametazón v požadovaných terapeutických indikáciách boli dostatočne preukázané prostredníctvom predloženej literatúry.

Keďže však vo všetkých článkoch predložených štúdií chýbali informácie o zložení skúmaného dexametazónového sirupu, nápoja alebo perorálneho roztoku, boli vznesené výhrady, či sa tieto údaje môžu považovať za dostatočné na to, aby poskytli požadované prepojenie údajov o tabletách a perorálnych formách.

Žiadateľ bol preto v rámci decentralizovaného postupu a konania v rámci koordinačnej skupiny CMD(h) vyzvaný, aby poskytol ďalšie paralelné údaje (alebo plne odôvodnil ich neprítomnosť) o bibliografických údajoch a navrhovanom farmaceutickom produkte.

Odôvodnením neposkytnutia štúdie o bioekvivalencii na prepojenie údajov, ktoré boli predložené o požadovanej forme tabliet a forme perorálneho roztoku, bolo, že žiadateľ požiadal o upustenie od štúdií bioekvivalencie na základe biofarmaceutického klasifikačného systému (Biopharmaceutics, Classification, System, BCS).

Takýto prístup upustenia od štúdií bioekvivalencie na základe biofarmaceutického klasifikačného systému je zameraný na zníženie počtu štúdií o bioekvivalencii *in vivo*. Štúdie o bioekvivalencii *in vivo* môžu byť vyňaté v prípade, ak možno predpoklad ekvivalencie pri štúdiách *in vivo* odôvodniť dostatočnými údajmi získanými *in vitro*.

Podľa prílohy II „Usmernenia o skúmaní bioekvivalencie (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ sa žiadosť o upustenie od štúdií bioekvivalencie na základe biofarmaceutického klasifikačného systému vzťahuje len na vysoko rozpustné liečivá so známou absorpciou u ľudí, ktoré sa nepovažujú za látky s úzkym terapeutickým indexom.

Väčšina literatúry, ktorú poskytol žiadateľ, sa týkala podávania perorálnej dávky pevných foriem lieku, t.j. tabliet. Na extrapoláciu údajov o účinnosti a bezpečnosti požadovaného perorálneho roztoku, ktoré boli získané z týchto štúdií, žiadateľ poskytol údaje, ktoré ukázali, že bez ohľadu na formu perorálnej dávky s okamžitým uvoľňovaním (tableta alebo roztok) bola biologická dostupnosť dexametazónu, pokiaľ ide o rozsah a rýchlosť absorpcie, podobná.

Údaje o rozpustnosti, absorpcii a priepustnosti dexametazónu poskytol žiadateľ v priebehu decentralizovaného postupu a konania v rámci koordinačnej skupiny CMD(h) s cieľom preukázať, že liek Dexamethasone Alapis spĺňa všetky kritériá pre upustenie od štúdií bioekvivalencie na základe biofarmaceutického klasifikačného systému.

Hoci sa v „Usmerneniach o skúmaní bioekvivalencie (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ uvádza: „V prípadoch, keď je testovaný produkt perorálny roztok, ktorý má byť uznaný

bioekvivalentným k inej perorálnej dávke lieku s okamžitým uvoľňovaním, je potrebné vypracovať štúdie o bioekvivalencii“, sa z vedeckého hľadiska považovala žiadosť o upustenie od štúdií bioekvivalencie na základe biofarmaceutického klasifikačného systému na prepojenie údajov o rôznych farmaceutických formách za dostatočne odôvodnenú, a to vďaka predloženiu údajov o analýze paralelnej priepustnosti umelej membrány (PAMPA), literatúry a údajov o rozpustnosti, ktoré preukázali, že látka lieku Dexamethasone má biofarmaceutické vlastnosti triedy I/III podľa biofarmaceutického klasifikačného systému, a že pomocné látky nemajú žiadny negatívny vplyv na biologickú dostupnosť.

Výbor CHMP preto súhlasil, že bibliografické údaje poskytnuté na podporu žiadosti dokazujú overené užívanie sodnej soli dexametazónfosfátu používanej v perorálnom roztoku a že štúdia o bioekvivalencii nebola potrebná na dokázanie významu literatúry použitej na podporu danej farmaceutickej formy.

Sila a kvalita dôkazov získaných z uvedených informácií sa považovala za dostatočnú pre liek s overeným a širokým terapeutickým indexom, ako je dexametazón.

Súhrn charakteristických vlastností lieku získaný počas postupu koordinačnej skupiny dostatočne rieši výhrady týkajúce sa tohto lieku.

### ***Odôvodnenie pozitívneho stanoviska***

Keďže

- žiadateľ poskytol dostatočné údaje z literatúry na preukázanie overeného užívania dexametazónu,
- účinnosť a bezpečnosť dexametazónu boli dostatočne preukázané v požadovaných indikáciách,
- žiadateľ zabezpečil zodpovedajúce prepojenie údajov o forme tabliet a forme perorálneho roztoku,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie (povolenia) na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III k tomuto stanovisku.