

PRILOGA II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Dexamethasone Alapis

Deksametazon je zelo močan in dolgo delujoči glukokortikoid, ki v zanemarljivi količini zadržuje natrij. Uporablja se predvsem kot protivnetno ali imunosupresivno zdravilo. Mehanizem delovanja izhaja iz aktiviranja glukokortikoidnih receptorjev, ki privede do povečane ali zmanjšane transkripcije številnih genov, ki sodelujejo v vnetnem procesu, zlasti do zmanjšane transkripcije gena citokina ter neposrednega medsebojnega delovanja glukokortikoidnega receptorja in drugih faktorjev transkripcije, ki se aktivirajo pri kroničnem vnetju. Zdravilo ima le minimalne lastnosti mineralnih kortikoidov, zato ni primerno za samostojno zdravljenje pri adrenokortikalni insuficienci. Deksametazon ima biološko razpolovno dobo 36–54 ur, zato je primeren za zdravljenje stanj, pri katerih je zahtevano stalno glukokortikoidno delovanje.

Za zdravilno učinkovino velja, da ima v Evropski skupnosti „dobro uveljavljeno uporabo“ že vsaj 10 let s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti pri uporabi pri nekaterih boleznih endokrinega in neendokrinega sistema, v nekaterih primerih cerebralnega edema in za diagnostično testiranje adrenokortikalne hiperfunkcije.

Vloga za zdravilo Dexamethasone Alapis je bila zato predložena v skladu s členom 10(a) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Ugovarjajoča zadevna država članica je izpostavila morebitna resna tveganja za javno zdravje, saj je menila, da predloženih podatkov iz literature o tabletah deksametazona ni mogoče prenesti na peroralno raztopino deksametazona brez ustreznih premostitvenih podatkov ter da zato učinkovitosti in varnosti zdravila Dexamethasone Alapis v vlogi ni mogoče dokazati.

Pri CMD(h) je bil zato sprožen napotitveni postopek, predlagatelj pa je bil pozvan k predložitvi natančne literature ter kritične ocene učinkovitosti in varnosti peroralne raztopine deksametazona pri indikacijah, za katere je bila predložena vloga. Predlagatelj je v svojem odgovoru obravnaval predvsem vprašanja glede premostitvenih podatkov.

Ker sporazum ni bil dosežen, je bil na 60. dan postopka CMD(h) postopek napoten na CHMP. Ta je ocenil dokumentacijo in razpoložljive podatke, vključno z vprašanji, ki jih je izpostavila ugovarjajoča zadevna država članica.

Iz literature, predložene med decentraliziranim postopkom, je razvidno, da se deksametazon v klinični praksi pri številnih indikacijah množično uporablja že več kot 40 let.

Večina podatkov, predloženih v podporo učinkovitosti in varnosti deksametazona pri indikacijah, za katere je bila predložena vloga, je bila pridobljena s formulacijami v obliki tablet. To ustreza več kot 180 poročilom iz literature (randomizirana klinična preskušanja, pregledi, monografije (Martindale itd.)). Za farmacevtsko učinkovino deksametazon torej obstaja veliko podatkov o učinkovitosti in varnosti. Poleg tega je bilo za naslednje indikacije, za katere je bila predložena vloga, predloženih nekaj poročil iz literature (CT) o učinkovitosti in varnosti deksametazona v obliki peroralne raztopine/sirupa:

- zdravljenje neendokrinih bolezni, ki se odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi
- astma
- preprečevanje slabosti in bruhanja ter zdravljenje raka z onkolitičnimi zdravili z močnim emetičnim učinkom.

Podatki iz literature, ki so na voljo za različne poti uporabe pri istem zdravljenju, kažejo, da je deksametazon pri vseh poteh uporabe enako učinkovit.

Predloženi bibliografski podatki so zadoščali za podporo dobro uveljavljeni uporabi deksametazona v različnih formulacijah v obliki tablet. Pokazala je tudi, da ima deksametazon širok terapevtski indeks.

Iz podatkov iz literature, ki jih je predložil predlagatelj, je bilo razvidno, da ni pomembnih razlik med biološko razpoložljivostjo formulacij v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem in formulacij deksametazona v obliki eliksirja (ne glede na vrsto uporabljene formulacije v obliki eliksirja). Poleg tega je bilo v omejenem številu objavljenih študij, v katerih so uporabili formulacijo v obliki raztopine, odmerjanje podobno kot pri formulaciji v obliki tablet.

Eliksirji so sladkane vodno-alkoholne peroralne raztopine, ki so namenjene posebej za peroralno uporabo pri dojenčkih in otrocih (Strickley, 2004). S farmacevtskega vidika so eliksirji torej vrsta peroralnih raztopin in naj bi tako učinkovali tudi *in vivo*.

CHMP je zato zaključil, da sta učinkovitost in varnost zdravilne učinkovine deksametazon pri terapevtskih indikacijah, za katere je bila predložena vloga, zadostno dokazani s predloženo literaturo.

Vendar v nobenem članku ni bilo informacij o sestavi sirupa, eliksirja ali peroralne raztopine deksametazona, ki so jih preučevali v predloženih študijah, poleg tega so bili izraženi nekateri pomisleki, ali so ti podatki zadostni, da omogočajo premostitev podatkov med tabletami in peroralno formulacijo, za katero je bila predložena vloga.

Med decentraliziranim postopkom in napotitvenim postopkom na CMD(h) so se zato od predlagatelja zahtevali dodatni premostitveni podatki (ali podrobna utemeljitev njihove odsotnosti) med bibliografskimi podatki in predlaganim zdravilom.

Kot utemeljitev, zakaj ni bila predložena študija biološke enakovrednosti za premostitev predloženih podatkov o formulaciji v obliki tablet in formulaciji v obliki peroralne raztopine, za katero je bila predložena vloga, je predlagatelj zaprosil za bio-opustitev na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije.

Pristop bio-opustitve na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije je namenjen zmanjšanju študij biološke enakovrednosti *in vivo*. Študije biološke enakovrednosti *in vivo* je mogoče izvzeti, če je domnevo enakovrednosti pri delovanju *in vivo* mogoče zadostno utemeljiti s podatki *in vitro*.

V skladu z Dodatkom II „Smernic o raziskavah biološke enakovrednosti (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ je za bio-opustitev na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije mogoče zaprositi le pri visoko topnih zdravilnih učinkovinah, ki imajo znano absorpcijo pri ljudeh in nimajo ozkega terapevtskega indeksa.

Večina literature, ki jo je predložil predlagatelj, je obravnavala dajanje trdne peroralne oblike odmerjanja, tj. tablete. Da bi bilo mogoče podatke o učinkovitosti in varnosti iz teh študij prenesti na formulacijo v obliki peroralne raztopine, za katero je bila predložena vloga, je predlagatelj predložil podatke, iz katerih je razvidno, da je pri formulacijah s peroralno obliko odmerjanja s takojšnjim sproščanjem (tableta ali raztopina) biološka razpoložljivost deksametazona glede obsega in hitrosti absorpcije podobna.

Podatke o topnosti ter absorpciji in propustnosti deksametazona je predlagatelj predložil med decentraliziranim postopkom in napotitvenim postopkom na CMD(h), da bi dokazal, da zdravilo Dexamethasone Alapis izpolnjuje vse pogoje za bio-opustitev na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije.

Čeprav je v „Smernicah o raziskavah biološke enakovrednosti (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ navedeno: „Kadar je preskušano zdravilo peroralna raztopina, ki naj bi se uporabljala kot biološko enakovredno zdravilo drugemu zdravilu s peroralnim načinom odmerjanja s takojšnjim sproščanjem, so potrebne študije biološke enakovrednosti“, je veljalo, da je bilo izvajanje bio-

opustitve na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije za premostitev podatkov iz različnih farmacevtskih oblik znanstveno zadostno utemeljeno s predložitvijo vzporednih podatkov o testiranju prepustnosti umetne membrane, literature in podatkov o raztapljanju, s čimer je bilo dokazano, da ima zdravilna učinkovina deksametazon biofarmacevtske značilnosti razreda I/III iz biofarmacevtskega sistema klasifikacije ter da pomožne snovi nimajo neželenih učinkov na biološko razpoložljivost.

CHMP se je zato strinjal, da bibliografski podatki, predloženi v podporo vlogi, dokazujejo dobro uveljavljeno uporabo deksametazon natrijevega fosfata, uporabljenega v peroralni raztopini, in da študija biološke enakovrednosti ni nujno potrebna za dokaz ustreznosti literature, uporabljene v podporo zadevni farmacevtski obliki.

Pomen in kakovost dokazov, zbranih iz zgoraj navedenih informacij, sta veljala za ustrezna za zdravilo z dobro uveljavljenim in širokim terapevtskim indeksom, kot je deksametazon.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je bil pripravljen v postopku usklajevalne skupine, je ustrezno obravnaval varnostne zadržke za to zdravilo.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Predlagatelj je predložil zadostne podatke iz literature za dokaz dobro uveljavljene uporabe deksametazona.
- Učinkovitost in varnost deksametazona sta bili ustrezno dokazani v indikacijah, za katere je bila predložena vloga.
- Predlagatelj je predložil ustrezne premostitvene podatke med formulacijo v obliki tablet in formulacijo v obliki peroralne raztopine.

CHMP je priporočil odobritev dovoljenj za promet z zdravilom, katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki zadnjim različicam, pripravljenim v postopku usklajevalne skupine in navedenim v Prilogi III tega mnenja.