

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL DET POSITIVA YTTRANDET

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Dexamethasone Alapis

Dexametason är en högpotent och långtidsverkande glukokortikoid som ger försumbar natriumretention. Dexametason används huvudsakligen som antiinflammatoriskt eller immunosuppressivt medel. Verkningsmekanismen medieras genom aktivering av glukokortikoidreceptorer som ger ökad eller minskad transkription av ett antal gener som medverkar i den inflammatoriska processen, bland annat hämmas transkriptionen av cytokingenen och den direkta interaktionen mellan glukokortikoidreceptorn och andra transkriptionsfaktorer som aktiveras vid kronisk inflammation. Eftersom dexametason endast har minimala kortikoideffekter räcker det inte som monoterapi för hantering av binjuresvikt. Dexametason har en biologisk halveringstid på 36–54 timmar och är därför lämpligt i situationer när kontinuerlig glukokortikoidverkan krävs.

Den aktiva substansen anses ha haft en väletablerad användning i EU under minst 10 år, med erkänd effekt och en helt godtagbar säkerhetsnivå vid användning för vissa endokrina och icke-endokrina sjukdomar, i vissa fall av hjärnödem och för diagnostisk testning av adrenokortikal hyperfunktion.

Ansökan för Dexamethasone Alapis har därför gjorts i enlighet med artikel 10a i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse.

Den invändande berörda medlemsstaten tog upp en potentiellt allvarlig risk för människors hälsa eftersom man ansåg att de litteraturdata om dexametasontabletter som hade lämnats in inte kunde extrapoleras till oral lösning av dexametason utan adekvata överbryggande data, och att ansökan därför inte kunde anses visa effekten och säkerheten hos Dexamethasone Alapis.

Ett hänskjutningsförfarande inleddes därför hos CMD(h) och sökanden ombads tillhandahålla ingående information om litteraturdata och en kritisk bedömning av effekt och säkerhet för dexametason oral lösning för de indikationer ansökan gällde. I sitt svar diskuterade sökanden främst de betänkligheter som hade tagits upp om överbryggande data.

Eftersom ingen överenskommelse hade nåtts på dag 60 av CMD(h)-förfarandet hänsköts ärendet till CHMP. CHMP bedömde dokumentationen och tillgängliga data, inklusive de betänkligheter som hade tagits upp av den invändande berörda medlemsstaten.

Av de litteraturdata som lämnats in under det decentraliserade förfarandet framgick att dexametason har haft bred klinisk användning för ett antal olika indikationer under mer än 40 år.

Huvuddelen av de data som lämnats in som stöd för dexametasons effekt och säkerhet för de indikationer ansökan gäller hade erhållits med tablettformer. Detta motsvarade över 180 litteraturredationer (randomiserade kliniska prövningar, översiktsartiklar, monografier (Martindale m.fl.). Därför finns en enorm volym effekt- och säkerhetsdata för läkemedelssubstansen dexametason. Dessutom har några litteraturredationer (kliniska prövningar) lämnats in om effekt och säkerhet för dexametason i oral lösning/sirap för nedanstående indikationer som ansökan gäller:

- Behandling av icke-endokrina tillstånd som svarar på kortikosteroider.
- Astma.
- Prevention av illamående och kräkning vid behandling av cancer med onkolytika som har kraftig emetisk verkan.

Tillgängliga litteraturdata för de olika administreringsvägarna för samma behandling visar att dexametason är lika effektivt oavsett administreringsväg.

Den tillhandahållna bibliografin ansågs ge tillräckligt stöd för den väletablerade användningen av dexametason i olika tablettformer. Den visade också att dexametason har ett brett terapeutiskt index.

Litteraturdata som tillhandahållits av sökanden visade att inga signifikanta skillnader förelåg mellan biotillgängligheten av tablettformer med omedelbar frisättning och elixirformer av dexametason (oavsett vilken elixirform som användes). Dessutom användes en likartad dosering som för tablettformerna i det fåtal publicerade studier där en lösningsform användes.

Elixir är sötade orala lösningar av vatten och alkohol som är särskilt formulerade för oral användning hos spädbarn och barn (Strickley, 2004). Ur ett farmakologiskt perspektiv är elixir alltså en typ av oral lösning och förväntas fungera som en sådan *in vivo*.

CHMP drog därför slutsatsen att den tillhandahållna litteraturen gav tillräckligt stöd för den aktiva substansen dexametasons effekt och säkerhet för de terapeutiska indikationer ansökan gäller.

Det fanns ingen information om sammansättningen av de siraper, elixir eller orala lösningar innehållande dexametason som undersöktes i de studier som beskrivs i de tillhandahållna artiklarna. Därför togs vissa betänkligheter upp om huruvida dessa data kunde anses vara överbryggande mellan data för tabletter och för den orala form ansökan gäller.

Ytterligare överbryggande data (eller en fullständig motivering av deras frånvaro) mellan bibliografiska data och det föreslagna läkemedlet begärdes därför in från sökanden under det decentraliserade förfarandet och CMD(h)-hänskjutningsförfarandet.

Som motivering till att ingen bioekvivalensstudie hade tillhandahållits för att ge överbryggande data mellan tabletter och den orala lösning ansökan gäller ansökte sökanden om en biowaiver baserad på BCS (Biopharmaceutics Classification System).

Strategin bakom BCS-baserade biowavers är att behovet av *in vivo*-studier av bioekvivalens ska minska. *In vivo*-studier av bioekvivalens kan undantas om tillfredsställande *in vitro*-data motiverar ett antagande om att *in vivo*-ekvivalens föreligger.

Enligt bilaga II till "Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)" är användningen av en BCS-baserad biowaiver begränsad till mycket lösliga läkemedelssubstanser med känd human absorption som inte anses ha ett snävt terapeutiskt index.

Det mesta av den litteratur som tillhandahållits av sökanden gäller administrering av en fast oral läkemedelsform, dvs. tabletter. För att det skulle gå att extrapolera effekt- och säkerhetsdata från dessa studier till den orala lösningsform ansökan gäller tillhandahöll sökanden data som visade att dexametasons biotillgänglighet när det gäller absorptionens omfattning och hastighet var likartad oavsett oral läkemedelsform med omedelbar frisättning (tablett eller lösning).

Data om dexametasons löslighet, absorption och permeabilitet tillhandahölls av sökanden i samband med det decentraliserade förfarandet och CMD(h)-hänskjutningsförfarandet för att visa att Dexamethasone Alapis uppfyller alla kriterier för en BCS-baserad biowaiver.

"Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)" anger att "bioekvivalensstudier krävs i de fall där testprodukten är en oral lösning som är avsedd att vara bioekvivalent med en annan oral läkemedelsform med omedelbar frisättning". Ansökan om en BCS-baserad biowaiver för att överbrygga data för olika läkemedelsformer ansågs trots detta vara tillräckligt väl motiverad ur vetenskaplig synpunkt, eftersom data tillhandahölls från absorptionsundersökning genom PAMPA (*parallel artificial membrane permeability assay*) tillsammans med litteratur- och löslighetsdata som visar att läkemedelssubstansen dexametason har biofarmaceutiska egenskaper enligt BCS-klass I/III och att hjälpämnen inte har någon negativ inverkan på biotillgängligheten.

CHMP samtyckte därför till att de bibliografiska data som tillhandahållits som stöd för ansökan visar att användning av dexametasonnatriumfosfat i oral lösning är väletablerad och att ingen