

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISELLE

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä Dexamethasone Alapiksen tieteellisestä arvioinnista

Deksametasoni on erittäin tehokas ja pitkävaikutteinen glukokortikoidi, jonka natriumia keräävät ominaisuudet ovat merkityksettömän vähäisiä. Sitä käytetään pääasiassa tulehdusta ehkäisevänä tai immuunivastetta vähentävänä aineena. Toimintamekanismi perustuu glukokortikoidireseptorien aktivointiin, minkä seurauksena on useiden tulehdusprosessiin liittyvien geenien lisääntynyt tai vähentynyt transkriptio, erityisesti sytokiinin geenin transkription repressio ja suora vuorovaikutus glukokortikoidireseptorin ja muiden kroonisessa tulehduksessa aktivoituvien transkriptiotekijöiden välillä. Koska deksametasonilla on vain erittäin vähäisiä mineraalikortikoidisia ominaisuuksia, se ei riitä adrenokortikaalisen puutoksen ainoaksi hoidoksi. Deksametasonin biologinen puoliintumisaika on 36–54 tuntia, joten se soveltuu tiloihin, joissa vaaditaan jatkuvaa glukokortikoidivaikutusta.

Tämän vaikuttavan aineen katsotaan olleen vakiintuneessa käytössä Euroopan yhteisössä vähintään 10 vuoden ajan, ja sen tehokkuus on todettu ja turvallisuustaso on hyväksyttävä käytettäväksi tiettyjen umpieritys- ja ei-umpierityshäiriöiden ja tiettyjen aivoödeemataipauten hoitoon sekä adrenokortikaalisen liikatoiminnan diagnostiseen testaukseen.

Näin ollen on tehty Dexamethasone Alapista koskeva hakemus muutetun direktiivin 2001/83/EY 10a artiklan mukaisesti.

Hakemusta vastustava jäsenvaltio nosti esiin mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle, sillä sen mukaan toimitettua deksametasonitabletteja koskevaa tutkimuskirjallisuutta ei voida yleistää koskemaan myös deksametasonioraaliliuosta ilman riittäviä vertailutietoja, minkä vuoksi hakemuksessa ei voitu osoittaa Dexamethasone Alapiksen tehokkuutta ja turvallisuutta.

Tämän vuoksi ihmislääkevalmisteiden tunnistamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (CMD(h)) aloitettiin menettely, jossa myyntiluvan hakijaa pyydettiin toimittamaan yksityiskohtaista kirjallisuutta deksametasonioraaliliuoksen tehokkuudesta ja turvallisuudesta haetuissa käyttöaiheissa sekä kriittinen arvio kyseisestä aiheesta. Vastauksessaan hakija keskittyi erityisesti vertailutietoja koskeneisiin kysymyksiin.

CMD(h):ssa ei saavutettu yksimielisyyttä, minkä vuoksi menettelyn 60. päivänä asia siirrettiin lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi. Lääkevalmistekomitea arvioi asiakirja-aineistoa ja saatavissa olevia tietoja, mukaan lukien hakemusta vastustavan jäsenvaltion esille tuomat kysymykset.

Hajautetun menettelyn aikana toimitetussa kirjallisuudessa osoitettiin, että deksametasoni on ollut laajalti kliinisessä käytössä useissa eri käyttöaiheissa yli 40 vuoden ajan.

Suurin osa toimitetuista deksametasonin tehokkuutta ja turvallisuutta hakemuksen mukaisissa käyttöaiheissa tukevista tiedoista on saatu tableteista. Kirjallisuusraportteja (satunnaistetut kliiniset tutkimukset, arvoinnit, monografiat [Martindale ym.]) on yli 180. Deksametasoni-lääkevalmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta koskevaa tietoa on siis olemassa erittäin paljon. Lisäksi on toimitettu muutamia kirjallisuusraportteja (kliiniset tutkimukset), jotka koskevat deksametasonin tehokkuutta ja turvallisuutta oraaliliuoksena/siirappina seuraavissa käyttöaiheissa, joihin haetaan myyntilupaa:

- umpieritykseen liittymättömien kortikosteroidiresponsiivisten tilojen hoito
- astma
- pahoinvoinnin ja oksentelun estäminen ja syövän hoito onkolyyteillä, joilla on voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava vaikutus.

Saatavilla oleva saman hoidon eri annostelureittejä koskeva tutkimuskirjallisuus osoittaa, että deksametasoni on yhtä tehokas minkä tahansa annostelureitin kautta.

Toimitettuja lähteitä pidettiin riittävinä tukemaan deksametasonin vakiintunutta käyttöä erilaisissa tablettivalmisteissa. Lisäksi niissä osoitettiin, että deksametasonilla on laaja terapeuttinen indeksi.

Hakijan toimittamassa tutkimuskirjallisuudessa osoitettiin, ettei välittömästi vapautuvien tablettivalmisteiden ja deksametasonin eliksiirimuotojen välillä ole merkittäviä eroja käytetystä eliksiirimuodosta riippumatta. Lisäksi niissä muutamissa julkaistuissa tutkimuksissa, joissa käytettiin liuosvalmistetta, annostelu oli vastaava tablettimuodon kanssa.

Eliksiirit ovat makeutettuja hydroalkoholisia oraalliluuksia, jotka on valmistettu erityisesti oraalikäyttöön vauvoilla ja lapsilla (Strickley, 2004). Tämän vuoksi farmaseuttisesta näkökulmasta eliksiirit ovat eräänlaisia oraalliluuksia, ja niiden odotetaan toimivan samalla tavalla *in vivo*.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitean johtopäätös oli, että vaikuttava aine deksametasonin tehokkuus ja turvallisuus myyntiluvan käsittämässä hoitoaiheissa oli osoitettu riittävästi toimitetussa kirjallisuudessa.

Koska kaikista toimitetuista tutkimuksista puuttui tieto tutkitun deksametasonisiirapin, -eliksiirin tai -oraalliliuoksen koostumuksesta, esiin nousi kysymys siitä, voitaisiinko tuloksia pitää riittävinä tablettien ja myyntiluvan koskemien oraalivalmisteiden välistä vertailua varten.

Hajautetun menettelyn ja CMD(h)-menettelyn aikana myyntiluvan hakijalta pyydettiin lisää tutkimuskirjallisuuden ja ehdotetun lääkevalmisteen välisiä vertailutietoja tai perusteluja niiden puuttumiselle.

Perusteluna sille, ettei tablettivalmisteiden ja oraalliliuosvalmisteen, jota myyntilupa koskee, välisten tietojen yhdistämiseksi toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevaa tutkimusta, myyntiluvan hakija haki biofarmaseuttiseen luokitusjärjestelmään (BCS) perustuvaa biowaiveria.

BCS-biowaiver-lähestymistavan tarkoituksena on vähentää biologista samanarvoisuutta koskevia *in vivo* -tutkimuksia. Biologista samanarvoisuutta koskevat *in vivo* -tutkimukset voidaan jättää tekemättä, jos tyydyttävillä *in vitro* -tuloksilla voidaan perustella oletamus samanarvoisuudesta *in vivo*.

Biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevan ohjeistuksen (Guideline on the investigation of bioequivalence [CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr]) liitteen II mukaan BCS-biowaiveria voidaan hakea vain erittäin hyvin liukeneville lääkevalmisteille, joiden imeytyminen ihmisillä on tiedossa ja joilla katsotaan olevan suuri terapeuttinen indeksi.

Suurin osa myyntiluvan hakijan toimittamasta kirjallisuudesta koski suun kautta otettavaa kiinteää annostelumuotoa eli tablettia. Jotta näiden tutkimusten tehokkuus- ja turvallisuustiedot voitaisiin laajentaa koskemaan myös myyntilupahakemuksen mukaista oraalliliuosta, hakija toimitti tietoja, jotka osoittivat, että välittömästi vapautuvasta suun kautta otettavasta annostelumuodosta (tabletti tai liuos) riippumatta deksametasonin hyötyosuus oli samankaltainen imeytymisen asteen ja nopeuden osalta.

Hakija toimitti deksametasonin liukoisuutta, imeytymistä ja läpäisevyyttä koskevat tiedot hajautetun menettelyn ja CMD(h)-menettelyn aikana osoittaakseen, että Dexamethasone Alapis täytti kaikki BCS-biowaiverin edellytykset.

Asiakirjassa ”Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” todetaan seuraavaa: ”Jos tutkimusvalmiste on oraalliliuos, joka on tarkoitettu biologisesti samanarvoiseksi toisen välittömästi vapautuvan suun kautta otettavan valmistemuodon kanssa, edellytetään biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia”. Tästä huolimatta BCS-biowaiverin käyttöä yhteyden osoittamiseksi eri lääkemuotojen välillä pidettiin tieteellisestä näkökulmasta riittävästi perusteltuna, sillä hakija toimitti tiedot keinotekoiseen fosfolipidikalvoon perustuvista läpäisevyysskojeista (PAMPA) sekä tutkimuskirjallisuus- ja liukenevuustiedot, jotka osoittivat, että

deksametasonilääkevalmisteen biofarmaseuttiset ominaisuudet ovat BCS-luokkaa I/III ja ettei apuaineilla ole haitallisia vaikutuksia hyötyosuuteen.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että hakemuksen tueksi toimitetussa tutkimuskirjallisuudessa osoitetaan oraaliliuoksessa käytetyn deksametasoninatriumfosfaatin erittäin vakiintunut käyttö ja ettei erillistä biologisen samanarvoisuuden tutkimusta tarvita osoittamaan, että kyseisen lääkemuodon tueksi käytettyä tutkimuskirjallisuutta voidaan soveltaa myös tässä tapauksessa.

Edellä mainituista tiedoista saadun näytön vahvuutta ja laatua pidettiin riittävänä lääkevalmistelle, jolla on deksametasonin tapaan erittäin vakiintunut ja laaja terapeutinen indeksi.

Koordinointiryhmämenettelyn aikana saadun valmisteyhteenvedon katsottiin käsittelevän asianmukaisesti tähän lääkevalmisteseen liittyviä turvallisuuskysymyksiä.

Myyntiluvan myöntämisen perusteet

Ottaen huomioon, että

- myyntiluvan hakija on toimittanut riittävästi tutkimuskirjallisuutta osoittamaan deksametasonin vakiintunut käyttö,
- deksametasonin tehokkuus ja turvallisuus on riittävästi osoitettu käyttöaiheissa, joille myyntilupaa haetaan,
- myyntiluvan hakija on toimittanut asianmukaiset vertailutiedot tablettimuodon ja oraaliliuosmuodon välillä,

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinointiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.