

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Dexamethasone Alapis

Dexamethasone huwa glukokortikojde qawwi ħafna u li jaġixxi fit-tul b'karatteristiċi ta' zamma tas-sodju negligibbli. Jintuża prinċipalment bħala sustanza anti-infjammatorja jew bħala sustanza immunosuppressanti. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa medjat permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi glukokortikoidi li twassal għal traskrizzjoni miżjuda jew imnaqqsa ta' numru ta' ġeni involuti fil-proċess infjammatorju, b'mod partikolari r-ripressjoni ta' traskrizzjoni ta' ġene ċitokine u l-interazzjoni diretta bejn riċettur glukokortikoidi u fatturi ta' traskrizzjoni oħrajn attivati f'infjammazzjoni kronika. Minhabba li għandha biss karatteristiċi kortikoidi minerali minimi, il-medicina mhijiex adegwata bħala monoterapija għall-ġestjoni ta' insuffiċjenza adrenokortikali. Dexamethasone għandu half life bijoloġiku ta' 36 - 54 siegħa u għaldaqstant huwa adegwat f'kundizzjonijiet fejn tkun meħtieġa azzjoni glukokortikoidi.

Din is-sustanza attiva hija meqjusa li għandha "użu stabbilit sew" fi ħdan il-Komunità Ewropea għal mill-inqas 10 snin, b'effikaċja rikonoxxuta u livelli aċċettabbli ta' sigurtà fl-użu f'ċerti disturbi endokrinali u mhux endokrinali, f'ċerti każijiet ta' edema ċerebrali u għal ittestjar dijanjostiku ta' iperfunzjoni adrenokortikali.

Għaldaqstant, l-applikazzjoni għal Dexamethasone Alapis saret skont l-Artikolu 10a tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata.

L-Istat Membru konċernat li oġġezzjona qajjem riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika minhabba li qies li d-dejta tal-litteratura fuq pilloli ta' dexamethasone li kienet ġiet sottomessa, ma setgħetx tiġi estrapolata għal soluzzjoni orali ta' dexamethasone mingħajr dejta ta' tqabbil adegwata u għaldaqstant, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Dexamethasone Alapis ma setgħux jintwerew fl-applikazzjoni.

B'hekk ingħata bidu għal riferiment fis-CMD(h) u l-Applikant intalab jipprovdi litteratura dettaljata u valutazzjoni kritika tal-effikaċja u s-sigurtà ta' dexamethasone soluzzjoni orali fl-indikazzjonijiet li saret applikazzjoni għalihom. L-Applikant iffoka r-rispons tiegħu speċifikament fuq it-thassib imqajjem dwar id-dejta ta' tqabbil.

Fil-jum 60 tal-proċedura tas-CMD(h), minhabba li ma seta' jintlaħaq ebda ftehim, il-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP. Is-CHMP ivvaluta d-dossier u d-dejta disponibbli, inkluż il-kwistjonijiet imqajma mill-CMS oġġezzjonatur.

Mil-litteratura pprezentata matul il-proċedura deċentralizzata, intwera li dexamethasone intuża b'mod mifruż fi prattika klinika għal għadd ta' indikazzjonijiet għal aktar minn 40 sena.

Il-maġġoranza tad-dejta sottomessa li tappoġġa l-effikaċja u s-sigurtà b'dexamethasone fl-indikazzjonijiet imfittxija inkisbet ma' formolazzjonijiet tal-pilloli. Dan jikkorrespondi għal aktar minn 180 rapport tal-litteratura (Provi Kliniċi Randomizzati (RCTs); Reviżjonijiet, Monografi (Martindale eċċ.). Għaldaqstant, jezisti volum kbir ta' dejta tal-effikaċja u s-sigurtà għas-sustanza farmaċewtika dexamethasone. Barra minn hekk, f'tit rapporti tal-litteratura (CTs) dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' dexamethasone f'soluzzjoni orali/xiopp ġew sottomessi fl-indikazzjonijiet li ġejjin li saret applikazzjoni għalihom:

- Kura ta' kundizzjonijiet risponsivi kortikosteroidi mhux endokrinali
- Ażżma
- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar u kura ta' kanċer b'onolitiċi li għandhom effett emetiku serju.

Id-dejta mil-litteratura disponibbli fuq ir-rotot varji ta' amministrazzjoni għall-istess kura juru li dexamethasone huwa ugwalment effettiv permezz ta' kwalunkwe rotta amministrattiva.

Il-biblijografija pprovduta tqieset suffiċjenti biex tappoġġa l-użu stabbilit sew tas-sustanza dexamethasone f'formolazzjonijiet ta' pilloli differenti. Uriet ukoll li dexamethasone kellu indici terapewtiku wiesa'.

Mid-dejta tal-litteratura pprovduta mill-Applikant, intwera li ma kien hemm ebda differenzi sinifikanti bejn il-biodisponibilitajiet ta' formolazzjonijiet ta' pilloli ta' rilaxx immedjat u formolazzjonijiet ta' elixir ta' dexamethasone (irrispettivament mill-formolazzjoni ta' elixir użata). Barra minn hekk, in-numru limitat ta' studji ppubblikati li użaw formolazzjoni ta' soluzzjoni użaw pożoloġija simili għall-formolazzjoni ta' pilloli.

Elixirs huma soluzzjonijiet orali idro-alkoholici mogħtija hlewwa li huma fformulati b'mod speċjali għall-użu mit-trabi u mit-tfal (Strickley, 2004). Għaldaqstant, minn perspettiva farmaċewtika, elixirs huma tip ta' soluzzjonijiet orali u huma mistennija li jgħibu ruhhom *in vivo* bħala tali.

Għaldaqstant, gie konkluz mis-CHMP li l-effikaċja u s-sigurtà tas-sustanza attiva dexamethasone fl-indikazzjonijiet terapewtiċi li saret applikazzjoni għalihom, intwerew biżżejjed mil-litteratura pprovduta.

Madankollu, minhabba li kien hemm informazzjoni nieqsa dwar il-kompożizzjoni tax-xirop, elixir jew soluzzjoni orali ta' dexamethasone investigata fl-istudji pprovduti fl-artikli kollha, tqajjem xi tħassib dwar jekk dik id-dejta tistax tiġi kkunsidrata bħala suffiċjenti sabiex ikun jista' jsir tqabbil tad-dejta bejn il-formolazzjoni tal-pillola u l-formolazzjoni orali li saret applikazzjoni għalihom.

Għalhekk intalbet mingħand l-applikant dejta ta' tqabbil addizzjonali (jew ġustifikazzjoni għan-nuqqas għal kollox tagħha) bejn id-dejta biblijografika u l-prodott farmaċewtiku propost matul il-proċeduri ta' riferiment decentralizzati u tas-CMD(h).

Bħala ġustifikazzjoni għala ma pprovdix studju ta' bijoekwivalenza għat-tqabbil tad-dejta pprezentata fuq il-formolazzjoni tal-pillola u l-formolazzjoni tas-soluzzjoni orali li saret applikazzjoni għaliha, l-Applikant applika għal biorinunzja bbażata fuq BCS (Sistema ta' Klassifikazzjoni ta' Biofarmaċewtiċi).

L-approċċ tal-biorinunzja bbażata fuq BCS huwa maħsub sabiex inaqqas l-istudji ta' bioekwivalenza *in vivo*. Studji ta' bioekwivalenza *in vivo* jistgħu jkunu eżentati jekk assunzjoni ta' ekwivalenza fi prestazzjoni *in vivo* tkun tista' tiġi ġġustifikata b'dejta *in vitro* sodisfaċenti.

Skont l-Appendiċi II tal-"Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)", l-applikazzjoni għal biorinunzja bbażata fuq BCS hija ristretta għal sustanzi mediċinali solubbli ħafna b'assorbiment uman magħruf u meqjusin li ma għandhomx indici terapewtiċi dejjaq.

Ħafna mil-litteratura pprovduta mill-Applikant, kellha x'taqsam mal-amministrazzjoni ta' forma ta' dożaġġ solidu orali, jiġifieri pillola. Sabiex tiġi estrapolata dejta tal-effikaċja u sigurtà minn dawn l-istudji għall-formolazzjoni tas-soluzzjoni orali li saret applikazzjoni għaliha, l-Applikant ipprova dejta li uriet li irrispettivament minn formolazzjoni ta' dożaġġ orali ta' rilaxx immedjat (pillola jew soluzzjoni), il-biodisponibilità ta' dexamethasone f'termini tal-firxa u r-rata ta' assorbiment, kienet simili.

Dejta dwar is-solubilità u dwar l-assorbiment u l-permeabilità ta' dexamethasone ġew ipprovduti mill-Applikant matul il-proċedura ta' riferiment tas-CMD(h) biex jintwera li Dexamethasone Alapis issodisfa l-kriterji kollha għal biorinunzja bbażata fuq BCS.

Għalkemm il-"Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)" tiddikjara: "F'dawk il-każijiet fejn il-prodott tat-test ikun soluzzjoni orali li tkun titqies li hija bioekwivalenti għal forma ta' dożaġġ orali oħra ta' rilaxx immedjat, ikun hemm bżonn ta' studji

ta' bioekwivalenza", l-applikazzjoni ta' biorinunzja bbażata fuq BCS sabiex titqabbel id-dejta minn għamliet farmaċewtiċi differenti tqieset li għet iġġustifikata b'mod adegwat minn lat xjentifiku, bil-provvediment ta' dejta, litteratura u dejta tad-dissoluzzjoni ta' assaġġ tal-permeabilità tal-membrana artifiċjali parallela (PAMPA), li turi li s-sustanza mediċinali Dexamethasone għandha karatteristika biofarmaċewtika ta' Klassi I/III tal-BCS, u li s-sustanzi mhux attivi ma għandhom ebda effetti avversi fuq il-biodisponibilità.

Għaldaqstant, is-CHMP qabel li d-dejta biblijografika pprovduta f'appoġġ tal-applikazzjoni turi l-użu stabbilit sew ta' dexamethasone sodium phosphate użat fis-soluzzjoni orali u li studju ta' bijoekwivalenza ma kienx neċessarju biex tintwera r-relevanza tal-litteratura użata f'appoġġ għall-għamla farmaċewtika kkonċernata.

Is-saħħa u l-kwalità tal-evidenza miġbura mill-informazzjoni msemmija hawn fuq tqiesu adegwati għal prodott mediċinali b'indici terapewtiku stabbilit sew u wiesgħa bħal dexamethasone.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott miksub matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni tqies li jindirizza b'mod adegwat it-thassib tas-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi,

- l-Applikant ipprova biżżejjed dejta mill-litteratura sabiex juri użu stabbilit sew ta' dexamethasone,
- l-effikaċja u s-sigurtà ta' dexamethasone intwerew b'mod adegwat fl-indikazzjonijiet li saru applikazzjonijiet għalihom
- ingħatat dejta ta' tqabbil adegwata bejn il-formolazzjoni tal-pilloli u l-formolazzjoni tas-soluzzjoni orali mill-Applikant,

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksubin matul il-proċedura tal-Grupp ta' Koordinazzjoni msemmija fl-Anness III ta' din l-Opinjoni.