

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA UM PARECER FAVORÁVEL

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Dexametasona Alapis

A dexametasona é um glucocorticóide altamente potente e de acção prolongada com propriedades insignificantes de retenção de sódio. É utilizada principalmente como agente anti-inflamatório ou imunossupressor. O mecanismo de acção é mediado pela activação dos receptores de glucocorticóides, o que conduz a uma transcrição aumentada ou diminuída de um conjunto de genes envolvidos no processo inflamatório, particularmente a repressão da transcrição de genes de citocinas e a interacção directa entre o receptor de glucocorticóides e outros factores de transcrição activados no processo de inflamação crónica. Dado que as suas propriedades mineralocorticóides são mínimas, este fármaco é inadequado como monoterapia para o tratamento da insuficiência adrenocortical. A dexametasona possui uma semivida biológica de 36 - 54 horas sendo portanto adequada em condições em que é necessária uma acção glucocorticóide contínua.

Considera-se que esta substância activa tem um “uso bem estabelecido” na Comunidade Europeia há pelo menos 10 anos, com uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável para a utilização em algumas doenças endócrinas e não endócrinas, em alguns casos de edema cerebral e para o teste de diagnóstico da hiperfunção adrenocortical.

O pedido para a Dexametasona Alapis foi portanto efectuado de acordo com o Artigo 10.^º da Directiva 2001/83/CE, com a redacção actual.

O Estado-Membro interessado discordante levantou a questão de um potencial risco grave para a saúde pública, pois considerou que os dados existentes na literatura sobre os comprimidos de dexametasona que foram submetidos não poderiam ser extrapolados para a solução oral de dexametasona sem dados de ligação adequados e portanto a eficácia e segurança da Dexametasona Alapis não puderam ser demonstradas no pedido.

Foi deste modo desencadeado um procedimento de consulta no CMD(h) e foi pedido ao requerente para fornecer literatura detalhada e uma avaliação crítica da eficácia e segurança da solução oral de dexametasona nas indicações submetidas. O requerente focou a sua resposta especificamente nas preocupações levantadas relativas aos dados de ligação.

No dia 60 do procedimento do CMD(h), dado que não foi possível alcançar nenhum acordo, o procedimento foi encaminhado para o CHMP. O CHMP avaliou o dossier e os dados disponíveis, incluindo as questões levantadas pelo EMI discordante.

A partir da literatura submetida durante o procedimento descentralizado, foi demonstrado que a dexametasona tem sido amplamente utilizada na prática clínica para um vasto conjunto de indicações desde há mais de 40 anos.

A maioria dos dados submetidos que sustentam a eficácia e segurança da dexametasona, nas indicações cuja aprovação foi pedida, foram obtidas com formulações em comprimidos. Isto corresponde a mais de 180 artigos da literatura (ensaios clínicos aleatorizados (ECA); revisões, monografias (Martindale etc.). Portanto, existe um enorme volume de dados de eficácia e segurança para a substância activa dexametasona. Além disso, foram submetidos alguns artigos da literatura (ensaios controlados) sobre a eficácia e segurança da dexametasona na forma de solução oral/xarope para as seguintes indicações cuja aprovação foi pedida:

- Tratamento de doenças não endócrinas que respondem a corticosteróides
- Asma

- Prevenção de náuseas e vômitos no tratamento do cancro com oncolíticos que têm um efeito emético grave.

Os dados da literatura disponíveis sobre as várias vias de administração para o mesmo tratamento mostram que a dexametasona é igualmente eficaz através de qualquer via de administração.

A bibliografia fornecida foi considerada suficiente para confirmar o uso bem estabelecido da substância dexametasona em diferentes formulações de comprimidos. Também demonstrou que a dexametasona possui uma larga janela terapêutica.

A partir dos dados da literatura fornecida pelo requerente, foi demonstrado que não existem diferenças significativas entre as biodisponibilidades das formulações de comprimidos de liberação imediata e das formulações da dexametasona em gotas (independentemente da formulação em gotas utilizada). Além disso, no número limitado de estudos publicados que utilizaram uma formulação em solução foi utilizada uma posologia semelhante à da formulação em comprimidos.

As gotas orais são soluções orais hidro-alcoólicas adoçadas que são formuladas especialmente para administração oral em bebés e crianças (Strickley, 2004). Portanto, de uma perspectiva farmacêutica, as gotas orais são um tipo de solução oral e prevê-se que *in vivo* se comportem como tal.

O CHMP concluiu, portanto, que a eficácia e a segurança da substância activa dexametasona nas indicações terapêuticas cuja aprovação foi pedida foram suficientemente demonstradas pela literatura fornecida.

Contudo, uma vez que não existiam informações sobre a composição do xarope, das gotas orais ou da solução oral de dexametasona investigados nos estudos fornecidos em todos os artigos, surgiram algumas preocupações sobre se estas informações poderiam ser consideradas suficientes para permitir extrapolar os dados dos comprimidos para a formulação oral cuja aprovação foi pedida.

Foram portanto pedidos ao requerente dados de ligação (ou a justificação integral da sua ausência) entre os dados bibliográficos e o medicamento proposto durante os procedimentos descentralizados e de consulta para o CMD(h).

Como justificação para não fornecer um estudo de bioequivalência para fazer a ponte entre os dados submetidos da formulação em comprimidos e a formulação da solução oral cuja aprovação foi pedida, o requerente solicitou a dispensa da realização de estudos de bioequivalência *in vivo* baseada no Sistema de Classificação de Biofarmacêutica (BCS - *Biopharmaceutics Classification System*).

A abordagem de dispensa de estudos de bioequivalência baseada no BCS tem como objectivo reduzir os estudos de bioequivalência *in vivo*. Os estudos de bioequivalência *in vivo* poderão ser dispensados se for possível justificar a equivalência do desempenho *in vivo* através de dados *in vitro* satisfatórios.

De acordo com o Apêndice II das “Orientações para a investigação da bioequivalência (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)”, o pedido da dispensa de estudos de bioequivalência baseada no BCS é limitado a substâncias activas muito solúveis com absorção conhecida em humanos e que se considera não terem uma janela terapêutica estreita.

A maioria da literatura fornecida pelo requerente era relativa à administração de uma forma farmacêutica sólida oral, ou seja comprimidos. Para extrapolar os dados de eficácia e segurança destes estudos para a formulação de solução oral cuja aprovação foi pedida, o requerente forneceu dados que mostraram que, independentemente da forma farmacêutica oral de liberação imediata (comprimidos ou solução), a biodisponibilidade da dexametasona em termos de grau e velocidade de absorção era semelhante.

Os dados sobre a solubilidade e sobre a absorção e permeabilidade da dexametasona foram fornecidos pelo requerente durante o procedimento descentralizado e o procedimento de consulta para o CMD(h) para mostrar que a Dexametasona Alapis satisfazia todos os critérios para uma dispensa dos estudos de bioequivalência baseada no BCS.

Embora as “Orientações para a investigação da bioequivalência (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” afirmem: “Nos casos em que o medicamento teste seja uma solução oral que pretenda ser bioequivalente a outra forma farmacêutica oral de liberação imediata, são necessários estudos de bioequivalência”, o pedido de dispensa de estudos de bioequivalência baseada no BCS para extrapolar dados de diferentes formas farmacêuticas foi considerado adequadamente justificado de um ponto de vista científico, uma vez que foram fornecidos dados de um ensaio paralelo de permeabilidade com membranas artificiais (*parallel artificial membrane permeability assay* – PAMPA), dados da literatura e de ensaios de dissolução, que demonstraram que a substância activa dexametasona possui características biofarmacêuticas da Classe I/III do BCS e que os excipientes não têm efeitos adversos na biodisponibilidade.

O CHMP concordou, portanto, que os dados bibliográficos fornecidos para sustentar o pedido demonstram o uso bem estabelecido do fosfato sódico de dexametasona utilizado na solução oral e que não era necessário um estudo de bioequivalência para demonstrar a relevância da literatura utilizada como fundamento da forma farmacêutica em causa.

A força e a qualidade dos dados recolhidos da informação acima foram consideradas adequadas para um medicamento com uma janela terapêutica larga e cuja utilização está bem estabelecida, como é o caso da dexametasona.

Foi considerado que o Resumo das Características do Medicamento conseguido durante o procedimento do grupo de coordenação respondia adequadamente às preocupações de segurança sobre este medicamento.

Fundamentos para um parecer favorável

Considerando que,

- o requerente forneceu dados da literatura suficientes para demonstrar o uso bem estabelecido da dexametasona,
- a eficácia e a segurança da dexametasona foram adequadamente demonstradas relativamente às indicações para que foi pedida aprovação
- o requerente forneceu dados de ligação adequados entre a formulação em comprimidos e a formulação em solução oral,

o CHMP recomendou a concessão de autorização(ões) de introdução no mercado relativamente à(s) qual(is) o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se mantêm iguais às versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de coordenação, conforme mencionado no Anexo III deste parecer.