

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVĀ LĒMUMA PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Dexamethasone Alapis zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Deksametazons ir ļoti spēcīgs un ilgstošas darbības glikokortikoīds ar nenozīmīgu nātriju aizturošu ietekmi. To lieto galvenokārt kā pretiekaisuma vai imunitāti nomācošu līdzekli. Darbības mehānismu nosaka glikokortikoīdu receptoru aktivizēšana, kā rezultātā palielinās vai samazinās vairāku iekaisuma procesā iesaistīto gēnu transkripcija, jo īpaši novedot pie citokīna gēna transkripcijas nomākuma un tiešas mijiedarbības starp glikokortikoīdu receptoru un citiem transkripcijas faktoriem, kas ir aktivizēti hroniska iekaisuma gadījumā. Tā kā tam piemīt tikai minimālas minerālkortikoīda īpašības, šīs zāles nav piemērotas lietošanai monoterapijas veidā virsnieru garozas nepietiekamības ārstēšanai. Deksametazona bioloģiskais pusperiods ir 36–54 stundas, un tādēļ tas ir piemērots tādos gadījumos, kad nepieciešama nepārtraukta glikokortikoīda iedarbība.

Tiek atzīts, ka šī aktīvā viela tiek plaši lietota Eiropas Savienībā vismaz 10 gadu, un tai ir atzīta efektivitāte un pieņemams drošuma līmenis, lietojot noteiktu endokrīno un neendokrīno traucējumu gadījumos, noteiktos galvas smadzeņu tūskas gadījumos un virsnieru garozas hiperfunkcijas diagnostiskām pārbaudēm.

Tādēļ *Dexamethasone Alapis* pieteikumu iesniedza saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 10. panta a) apakšpunktu.

Oponējošā iesaistītā dalībvalsts izvirzīja jautājumu par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai, jo tā uzskatīja, ka iesniegtie zinātnisko publikāciju dati par deksametazona tablešu nevar tikt ekstrapolēti uz deksametazona šķīdumu iekšķīgai lietošanai bez atbilstošiem pārneses datiem un tādēļ *Dexamethasone Alapis* efektivitāti un drošumu šajā pieteikumā nav iespējams pierādīt.

Tādēļ *CMD(h)* tika uzsākta pārskatīšanas procedūra, un pieteikuma iesniedzēju lūdza iesniegt pilnīgākus zinātnisko publikāciju datus un kritisku deksametazona šķīduma iekšķīgai lietošanai efektivitātes un drošuma novērtējumu pieteiktajām indikācijām. Pieteikuma iesniedzējs savā atbildē īpaši pievērsās bažām par pārneses datiem.

Tā kā *CMD(h)* procedūras 60. dienā nebija panākta vienošanās, procedūru nosūtīja *CHMP*. *CHMP* novērtēja dokumentāciju un pieejamos datus, tostarp oponentojošās iesaistītās dalībvalsts iebildumus.

Decentralizētās procedūras laikā iesniegto zinātnisko publikāciju dati liecināja, ka deksametazons tiek plaši lietots klīniskajā praksē vairākām indikācijām vairāk nekā 40 gadu.

Lielākā daļa iesniegto datu, kas pamato deksametazona lietošanas efektivitāti un drošumu ierosināto indikāciju gadījumā, ir iegūti ar tablešu zāļu formām. Tas atbilst vairāk nekā 180 publikācijām (nejaušināti klīniskie pētījumi (*Randomized Clinical Trials, RCTs*); pārskati, monogrāfijas (*Martindale* u. c.). Tādēļ par deksametazona farmaceitisko vielu pieejams liels apjoms efektivitātes un drošuma datu. Turklāt attiecībā uz tālāk minētajām ierosinātajām indikācijām iesniegti daži zinātniskie ziņojumi (*CTs*) par deksametazona iekšķīgi lietojamā šķīduma/sīrupa efektivitāti un drošumu:

- neendokrīnu, uz kortikosteroīdiem reaģējošu traucējumu ārstēšana;
- astma;
- sliktas dūšas un vemšanas profilakse un vēža ārstēšana ar onkolītiskiem līdzekļiem, kam ir nopietna emētiska ietekme.

Zinātnisko publikāciju dati, kas pieejami par dažādiem ievadīšanas veidiem vienas un tās pašas indikācijas gadījumā, liecina, ka deksametazons ir vienlīdz efektīvs visos ievadīšanas veidos.

Tika uzskatīts, ka iesniegtā bibliogrāfija ir pietiekama, lai apliecinātu, ka deksametazona viela tiek plaši lietota dažādu tablešu zāļu formu veidā. Tāpat ir pierādīts, ka deksametazonam ir plašs terapeitiskās darbības indekss.

Pieteikuma iesniedzēja iesniegtie literatūras dati liecināja, ka nav nozīmīgas atšķirības starp deksametazona tūlītējas darbības tablešu zāļu formas un eliksīra zāļu formas biopieejamību (neatkarīgi no izmantotās eliksīra zāļu formas). Turklāt ierobežotā skaitā publicēto pētījumu, kuros izmantota šķīduma zāļu forma, lietota līdzīga deva kā tablešu zāļu formai.

Eliksīri ir saldināti ūdens-spirta šķīdumi iekšķīgai lietošanai, kas īpaši veidoti iekšķīgai lietošanai zīdaiņiem un bērniem (*Strickley, 2004*). Tādēļ no farmaceitiskā viedokļa eliksīri ir iekšķīgi lietojamo šķīdumu veids un paredzams, ka tie darbosies *in vivo*.

Tādēļ *CHMP* secināja, ka deksametazona aktīvās vielas efektivitāte un drošums ierosināto terapeitisko indikāciju gadījumā ir pietiekami pamatota ar iesniegtajiem zinātnisko publikāciju datiem.

Tā kā informācija par iesniegtajos pētījumos novērtētā deksametazona sīrupa, eliksīra vai šķīduma iekšķīgai lietošanai sastāvu visās publikācijās nebija pieejama, tika izteiktas zināmas bažas par to, vai šos datus var uzskatīt par pietiekamiem, lai varētu veikt datu pārnesei starp tabletēm un pieteikumā norādīto iekšķīgi lietojamo zāļu formu.

Tādēļ pieteikuma iesniedzējam decentralizētās un *CMD(h)* pārskatīšanas procedūras laikā lūdza papildu pārnese datus (vai pilnīgu to neesamības pamatojumu) starp bibliogrāfiskiem datiem un ierosināto farmaceitisko preparātu.

Kā pamatojumu bioekvivalences pētījuma neiesniegšanai, lai varētu veikt par tablešu zāļu formu un ierosināto iekšķīgi lietojamo šķīdumu iesniegto datu pārnesei, pieteikuma iesniedzējs minēja uz *BCS* (*Biopharmaceutics Classification System* - biofarmaceutisko līdzekļu klasifikācijas sistēmu) pamatotu atbrīvojumu no klīniskajiem bioekvivalences pētījumiem (*bioequivalence*).

Šī uz *BCS* pamatota atbrīvojuma pieeja ir izveidota, lai mazinātu *in vivo* bioekvivalences pētījumus. *In vivo* bioekvivalences pētījumus var neveikt, ja pieņēmumu par ekvivalenci *in vivo* apstākļos var pamatot ar apmierinošiem *in vitro* datiem.

Saskaņā ar Vadlīniju par bioekvivalences pētījumiem (*CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr*) II pielikumu, uz *BCS* pamatotu atbrīvojumu klīniskajiem bioekvivalences pētījumiem drīkst izmantot tikai attiecībā uz ļoti labi šķīstošām zāļu vielām, kurām ir zināmas uzsūkšanās īpašības cilvēka organismā un par kurām pastāv uzskats, ka tām nav šaurs terapeitiskās darbības indekss.

Lielākā daļa pieteikuma iesniedzēja iesniegto publikāciju attiecās uz iekšķīgi lietojamu cietu zāļu formu, t. i., tablešu lietošanu. Lai ekstrapolētu efektivitātes un drošuma datus no šiem pētījumiem uz pieteikumā norādīto iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu formu, pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus, kas liecināja, ka neatkarīgi no tūlītējas darbības iekšķīgi lietojamās zāļu formas (tabletes vai šķīdums) deksametazona biopieejamība pēc apjoma un uzsūkšanās ātruma bija līdzīga.

Datus par deksametazona šķīdību, uzsūkšanos un caurlaidību pieteikuma iesniedzējs iesniedza decentralizētās un *CMD(h)* pārvērtēšanas procedūras laikā, lai pierādītu, ka *Dexamethasone Alapis* atbilst visiem uz *BCS* pamatota atbrīvojuma no klīniskajiem bioekvivalences pētījumiem kritērijiem.

Lai gan Vadlīnijās par bioekvivalences pētījumiem (*CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr*) norādīts, ka "Gadījumos, kad pārbaudāmais preparāts ir šķīdums iekšķīgai lietošanai, kuram paredzama bioekvivalence ar citu tūlītējas darbības iekšķīgi lietojamu zāļu formu, bioekvivalences pētījumi ir jāveic", tika uzskatīts, ka šāda uz *BCS* pamatota atbrīvojuma pieteikums datu pārnesei no dažādām zāļu formām no zinātniskā viedokļa ir pietiekami pamatots, iesniedzot paralēlu mākslīgo membrānu caurlaidības testa (*parallel artificial membrane permeability assay; PAMPA*) datus, literatūras un šķīdības datus un pierādot, ka deksametazona zāļu vielai piemīt *BCS* I/III grupas biofarmaceutiska līdzekļa īpašības un ka palīgvielas nerada nelabvēlīgu ietekmi uz biopieejamību.

Tādēļ *CHMP* vienojās, ka bibliogrāfiskie dati, kas iesniegti pieteikuma pamatojumam, pierāda plašu deksametazona nātrija fosfāta lietošanu iekšķīgi lietojama šķīduma veidā un ka bioekvivalences pētījums nav nepieciešams, lai pierādītu ierosinātās zāļu formas pamatojumam izmantotās literatūras atbilstību.

Iepriekš minētās informācijas iegūto pierādījumu pamatotība un kvalitāte tika atzīta par atbilstošu plaši lietotām zālēm ar plašu terapeitiskās darbības indeksu, kā tas ir deksametazona gadījumā.

Tika atzīts, ka zāļu aprakstā, par kuru panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūras laikā, atbilstoši atrisinātas bažas par šo zāļu drošumu.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā:

- pieteikuma iesniedzējs iesniedza pietiekami daudz zinātnisko publikāciju datu, lai pierādītu deksametazona plašu lietošanu;
- deksametazona efektivitāte un drošums ierosināto indikāciju gadījumā ir atbilstoši pierādīta;
- pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis atbilstošus pārnese datus starp tablešu zāļu formu un iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu formu,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību(-as), kuras(-u) zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts šā atzinuma III pielikumā.