

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Ravimi Dexamethasone Alapis teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Deksametasoon on väga tugev ja pikatoimeline glükokortikoid, mille naatriumi ainevahetust takistav toime on tühine. Seda kasutatakse peamiselt põletikuravimina või immunosuppressandina. Toimemehhanismi vahendab glükokortikoidi retseptorite aktiveerimine, mis põhjustab mitmete põletikuprotsessiga seotud geenide transkriptsiooni suurenemist või vähenemist, eelkõige tsütokiini geeni transkriptsiooni takistamist, ning vahetut koostoimet glükokortikoidi retseptori ja teiste kroonilise põletiku korral aktiveeruvate transkriptsioonitegurite vahel. Et ravimil on ainult minimaalsed mineralokortikoidsed omadused, ei sobi ravim monoteraapiana adrenokortikaalse puudulikkuse raviks. Deksametasooni bioloogiline poolväärtusaeg on 36–54 tundi ja seetõttu sobib see seisundite korral, kus on vaja glükokortikoidide pidevat toimet.

Toimeainel on Euroopas olnud vähemalt 10 aastat hästi tõestatud meditsiiniline kasutus, sellel on tunnustatud efektiivsus ja vastuvõetav ohutus kasutamisel teatud endokriinsete ning mitteendokriinsete haiguste korral, ajuturse teatud juhtudel ja adrenokortikaalse hüperfunktsiooni diagnostiliseks kontrolliks.

Ravimi Dexamethasone Alapis taotlus on seetõttu esitatud muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10a kohaselt.

Vastuseisev asjaomane liikmesriik tõstatas küsimuse, et müügiluba võib ohustada rahvatervist, väites, et esitatud kirjandusandmeid deksametasooni tablettide kohta ei saa ilma asjakohaste ühendavate andmeteta ekstrapoleerida deksametasooni suukaudsele lahusele, mille tõttu ei ole ravimi Dexamethasone Alapis efektiivsus ja ohutus taotluses tõendatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm (CMD(h)) tegi seepärast esildise ning taotlejal paluti esitada taotletavatel näidustustel deksametasooni suukaudse lahuse efektiivsuse ja ohutuse üksikasjalik kirjandusülevaade ning kriitiline hinnang. Taotleja pööras vastuses põhitähelepanu ühendavate andmetega seotud probleemidele.

Et kokkuleppele ei jõutud, tegi CMD(h) menetluse 60. päeval esildise inimravimite komiteele, kes hindas toimikut ja olemasolevaid andmeid, sealhulgas vastuseisva asjaomase liikmesriigi tõstatatud küsimusi.

Detsentraliseeritud menetluse ajal esitatud kirjandusandmetest selgus, et deksametasooni on kliinilises praktikas mitmel näidustusel laialdaselt kasutatud üle 40 aasta.

Enamik esitatud andmetest, mis toetasid deksametasooni efektiivsust ja ohutust taotletavatel näidustustel, olid saadud tablettide kasutamisel. See vastab enam kui 180 publikatsioonile (randomiseeritud kliinilised uuringud, ülevaated, monograafiad (Martindale jt)), mis tähendab, et toimeaine deksametasooni efektiivsuse ja ohutuse kohta on olemas väga palju andmeid. Samuti esitati mõni publikatsioon (kliiniliste uuringute andmed) deksametasooni suukaudse lahuse/siirupi efektiivsuse ja ohutuse kohta järgmiste taotletavate näidustuste korral:

- mitteendokriinsete kortikosteroididele reageerivate seisundite ravi
- astma
- iivelduse ja oksendamise ennetamine ning vähiravi tugeva emeetilise toimega onkolüütikumidega

Olemasolevad kirjandusandmed sama ravi eri manustamisteede kohta näitavad, et deksametasooni efektiivsus on manustamistest olenemata sama.

Esitatud kirjandusandmeid peeti piisavaks, et toetada deksametasooni kasutamist tablettidena. Kirjandusandmete järgi on deksametasoonil ka suur terapeutiline vahemik.

Taotleja esitatud kirjandusandmetest selgus, et deksametasooni toimeainet kiirelt vabastavate tablettide ja eliksiiride biosaadavuse vahel ei olnud olulist erinevust (olenemata eliksiiri koostisest). Samuti kasutati vähestes lahuse ravivormi käsitlevates avaldatud uuringutes samasugust annustamist kui tablettide korral.

Eliksiirid on magustatud vee-alkoholi suukaudsed lahused, mis on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks lastel ja imikutel (Strickley 2004). Seega on eliksiir farmatseutilisest aspektist suukaudsete lahuste tüüp ja eeldatavasti toimib sellena ka *in vivo*.

Sel põhjusel järeldas inimravimite komitee, et deksametasooni efektiivsust ja ohutust taotletavatel näidustustel on piisavalt tõestatud esitatud kirjandusandmetega.

Samas puudus kõikides artiklites esitatud uuringutes uuritud deksametasooni siirupi, eliksiiri või suukaudse lahuse koostise teave ja seetõttu tekkis küsimusi selle kohta, kas neid andmeid saab lugeda piisavaks, et saaks ühendada tablettide ja taotletava suukaudset ravimvormi andmeid.

Seetõttu nõuti detsentraliseeritud ja CMD(h) esildismenetluse ajal taotlejalt kirjanduseandmeid ja taotluse ravimvormi andmeid ühendavaid täiendavaid andmeid (või nende puudumise täielikku põhjendamist).

Et põhjendada tablettide ja taotletava suukaudse lahuse andmeid ühendava bioekvivalentsuse uuringute esitamata jätmist, taotles taotleja biofarmatseutikumide klassifikatsiooni süsteemil (BCS) põhinevat loobumist.

BCS-loobumise eesmärk on vähendada *in vivo* bioekvivalentsuse uuringuid, mille võib ära jätta, kui *in vivo* toime ekvivalentsuse oletust saab põhjendada rahuldavate *in vitro* andmetega.

Bioekvivalentsuse uurimise suuniste (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) II lisa järgi tohib BCS-loobumist taotleda ainult hästi lahustuvate toimeainete korral, mille imendumine inimesel on teada ja mille terapeutilist vahemikku ei peeta väikeseks.

Enamik taotleja esitatud kirjandusandmetest käsitles suukaudse tahke ravimvormi, st tableti manustamist. Nende uuringute efektiivsus- ja ohutusandmete ekstrapoleerimiseks taotletavale suukaudsele lahusele esitas taotleja andmed, mis näitasid, et sõltumata toimeainet kiiresti vabastavast suukaudsest ravimvormist (tablett või lahus) on deksametasooni biosaadavus imendumise ulatuse ja kiiruse osas sarnane.

Detsentraliseeritud ja CMD(h) esildismenetluse ajal esitas taotleja deksametasooni lahustuvuse, imendumise ja läbivuse andmed tõendamaks, et Dexamethasone Alapis vastab kõikidele BCS-loobumisloa kriteeriumidele.

Ehkki bioekvivalentsuse uurimise suunistes (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) on märgitud, et „juhtudel, kui uuritav ravim on suukaudne lahus, mis on peab olema bioekvivalentne teise toimeainet kiiresti vabastava suukaudse ravimvormiga, on vaja bioekvivalentsuse uuringuid”, peeti BCS-loobumise taotlust eri ravimvormide andmete ühendamiseks teaduslikult põhjendatuks, arvestades paralleelsete tehismembraanide läbilaskvuse meetodi (PAMPA) andmeid, kirjandusandmeid ja lahustuvusandmeid, mis näitasid, et deksametasoonil on biofarmatseutikumina BCS I/III klassi omadused ja et abiained ei mõjuta biosaadavust.

Seetõttu nõustus inimravimite komitee, et taotluse toetuseks esitatud kirjandusandmed näitavad deksametasoonnaatriumfosfaadi hästi tõestatud meditsiinilist kasutust suukaudses lahuses ja et

asjaomase ravimvormi toetuseks kasutatud kirjandusandmete asjakohasuse näitamiseks ei ole vaja bioekvivalentsuse uuringut.

Ülalkirjeldatud andmetest kogutud tõendusmaterjali mõju ja kvaliteeti peeti sobivaks ravimile, millel on hästi tõestatud meditsiiniline kasutus ja suur terapeutiline vahemik nagu deksametasoonil.

Oldi arvamusel, et koordineerimisrühma menetluses kokku lepitud ravimi omaduste kokkuvõtte käsitleb ravimi ohutusküsimusi piisavalt.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

– taotleja esitas piisavalt kirjandusandmeid, et tõendada deksametasooni hästi tõestatud meditsiinilist kasutust,

– deksametasooni efektiivsus ja ohutus on taotletavate näidustuste osas piisavalt tõendatud,

– taotleja on esitanud asjakohased andmed, mis võimaldavad ühendada tablettide ja suukaudse lahuse andmeid,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa (müügiloa), mille jaoks lepidi koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud selle arvamuse III lisas.