

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR PALANKIOS NUOMONĖS PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Dexamethasone Alapis mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Deksametazonas yra labai stiprus ilgai veikiantis gliukokortikoidas, kuris nesulaiko didelių natrio kiekių. Daugiausia jis vartojamas kaip prieš uždegiminis arba imunosupresinis vaistas. Jo veikimo mechanizmas grindžiamas gliukokortikoidų receptorių aktyvinimu, kuris lemia padidėjusią arba sumažėjusią kelių uždegiminiame procese dalyvaujančių genų transkripciją, būtent citokinų genų transkripcijos represiją, ir tiesiogine gliukokortikoidų receptoriaus ir kitų transkripcijos faktorių, kurie aktyvinami esant lėtiniam uždegimui, sąveika. Kadangi jis turi tik minimalias mineralkortikoidų savybes, šis vaistas netinkamas antinksčių žievės nepakankamumo monoterapijai. Deksametazono biologinė pusėjimo trukmė – 36–54 valandos, todėl jis tinkamas vartoti sergant ligomis, kai būtinas nepertraukiamas gliukokortikoidų poveikis.

Šios veikliosios medžiagos vartojimas pagal tam tikrų endokrininių ir ne endokrininių sutrikimų gydymo, tam tikrų cerebrinės edemos atvejų bei antinksčių žievės hiperfunkcijos diagnostinio tyrimo indikacijas laikomas „pripažintu“ Europos bendrijoje ne mažiau kaip 10 metų; jos veiksmingumas taip pat pripažintas, o saugumas priimtinas.

Todėl paraiška dėl Dexamethasone Alapis pateikta vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio a punktu.

Prieštaraujanti susijusi valstybė narė iškėlė galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą, nes, jos nuomone, remiantis literatūra pateiktų duomenų apie deksametazono tabletes negalima ekstrapoliuoti deksametazono geriamajam tirpalui nepateikus atitinkamų jungiamųjų duomenų (angl. *bridging data*), todėl kartu su paraiška pateiktais duomenimis negalima įrodyti Dexamethasone Alapis veiksmingumo ir saugumo.

Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupėje (CMD(h)) buvo pradėta kreipimosi procedūra, o pareiškėjo buvo paprašyta pateikti išsamią literatūrą ir pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo deksametazono geriamojo tirpalo veiksmingumo ir saugumo kritinį vertinimą. Savo atsakyme pareiškėjas daugiausia dėmesio skyrė iškilusioms abejonėms dėl jungiamųjų duomenų.

Nepavykus pasiekti susitarimo, 60-ą CMD(h) procedūros dieną šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). CHMP įvertino dokumentų rinkinį ir turimus duomenis, taip pat prieštaraujančios susijusios valstybės narės iškeltus klausimus.

Iš decentralizuotos procedūros metu pateiktos literatūros matyti, kad deksametazonas plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje pagal daugiau nei vieną indikaciją jau daugiau kaip 40 metų.

Didžioji dalis pateiktų duomenų pagal indikacijas, kurių patvirtinimo siekiama, vartojamo deksametazono veiksmingumui ir saugumui patvirtinti susijusi su deksametazono tabletėmis. Pareiškėjas pateikė daugiau kaip 180 literatūros šaltinių apžvalgų (atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, apžvalgų, monografijų (iš *Martindale* ir t. t.)). Todėl duomenų apie farmacinės medžiagos deksametazono veiksmingumą ir saugumą yra labai daug. Be to, pateiktos kelios literatūros apžvalgos (klinikiniai tyrimai), susijusios su deksametazono geriamojo tirpalo (sirupo) veiksmingumu ir saugumu, kai jis vartojamas pagal šias paraiškoje nurodytas indikacijas:

- kortikosteroidų terapijai pasiduodančių ne endokrininių ligų gydymas;
- astma;

- pykinimo ir vėmimo prevencija gydant vėžį vėžines ląsteles naikinančiais vaistais, turinčiais stiprų emetinių poveikį.

Iš literatūroje skelbiamų duomenų apie skirtingus tos paties vaisto vartojimo būdus matyti, kad nesvarbu, kokių būdu deksametazonas vartojamas, jis yra toks pat veiksmingas.

CHMP nusprendė, kad pateiktos bibliografijos pakanka įvairių deksametazono tablečių pripažintam vartojimui patvirtinti. Iš šių duomenų taip pat matyti, kad deksametazonas turi platų terapinį indeksą.

Iš remiantis literatūra pareiškėjo pateiktų duomenų matyti, kad reikšmingų deksametazono greito atpalaidavimo tablečių ir deksametazono eliksyro (nesvarbu, kokios farmacinės formos eliksyras vartojamas) biologinio įsisavinamumo skirtumų nėra. Be to, atliekant kelis leidiniuose paskelbtus tyrimus su tirpalo formos preparatais vartotos deksametazono dozės buvo panašios į esančias tabletėse.

Eliksyrai – tai saldinti hidroalkoholiniai geriamieji tirpalai, kurie specialiai paruošti vartoti per burną kūdikiams ir vaikams (Strickley, 2004). Todėl vertinant pagal farmacinius duomenis, eliksyrai yra geriamieji tirpalai ir jų charakteristikos *in vivo* turėtų būti tokios pat kaip geriamųjų tirpalų.

Todėl CHMP padarė išvadą, kad pateiktos literatūros pakanka pagal paraiškoje nurodytas terapines indikacijas vartojamos veikliosios medžiagos deksametazono veiksmingumui ir saugumui įrodyti.

Bet kadangi nė viename straipsnyje nebuvo pateikta informacijos apie tirtų deksametazono sirupo, eliksyro ir geriamojo tirpalo sudėtį, suabejota, ar tų duomenų pakanka, tablečių ir geriamojo preparato, dėl kurio pateikta paraiška, duomenims susieti.

Todėl decentralizuotos ir CMD(h) kreipimosi procedūrų metu pareiškėjo buvo paprašyta pateikti papildomus jungiamuosius duomenis (arba visiškai pagrįsti, kodėl jų nepateikta) bibliografiniams duomenims ir pateiktam svarstyti vaistui susieti.

Norėdamas pagrįsti sprendimą nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimo pateiktiems tabletės ir geriamojo tirpalo formos preparato duomenims susieti, pareiškėjas pateikė paraišką dėl biofarmacinės klasifikacijos sistema (BKS) grindžiamo leidimo nepateikti klinikinių biologinio lygiavertiškumo tyrimų (angl. *biowaiver*).

Šiuo BKS grindžiamu leidimu siekiama sumažinti *in vivo* biologinio lygiavertiškumo tyrimų skaičių. Teisė nepateikti *in vivo* biologinio lygiavertiškumo tyrimų gali būti suteikta, jeigu prielaidą dėl *in vivo* charakteristikų lygiavertiškumo galima pagrįsti tinkamais *in vivo* duomenimis.

Pagal biologinio lygiavertiškumo tyrimo gairių (angl. *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) II priedą prašyti BKS grindžiamo leidimo nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų galima tik jeigu tai yra labai tirpi vaistinė medžiaga, kurios absorbcijos žmogaus organizme charakteristikos yra žinomos, o terapinis indeksas nėra siauras.

Dauguma remiantis literatūra pareiškėjo pateiktų tyrimų buvo susiję su kietos farmacinės formos geriamojo preparato, t. y. tabletės vartojimu. Siekdamas ekstrapoliuoti šių tyrimų veiksmingumo ir saugumo duomenis geriamojo tirpalo formos preparatui, dėl kurio pateikta paraiška, pareiškėjas pateikė duomenis, iš kurių matyti, kad nesvarbu, kokios formos yra greito atpalaidavimo geriamasis preparatas (tabletė ar tirpalas), pagal absorbcijos lygį ir greitį deksametazono biologinis įsisavinamumas yra panašus.

Decentralizuotos ir CMD(h) kreipimosi procedūrų metu pareiškėjas pateikė deksametazono tirpumo bei absorbcijos ir skvarbos duomenis siekdamas įrodyti, kad Dexamethasone Alapis atitinka visus BCS grindžiamo leidimo nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų kriterijus.

Nors biologinio lygiavertiškumo tyrimo gairėse (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) teigiama, kad *tais atvejais, kai tiriamasis preparatas yra geriamasis tirpalas, kuris turėtų būti biologiškai lygiavertis kitos dozavimo formos greito atpalaidavimo geriamajam preparatui, biologinio*

lygiavertiškumo tyrimus atlikti būtina, nuspręsta, kad BKS grindžiamo leidimo nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų taikymas siekiant susieti skirtingų farmacinių formų preparatų duomenis moksliniu požiūriu buvo tinkamai pagrįstas pateiktais paralelinio dirbtinės membranos skvarbos tyrimo (angl. *parallel artificial membrane permeability assay*, PAMPA) duomenimis, literatūros apžvalgomis ir tirpumo duomenimis, iš kurių matyti, kad vaistinės medžiagos deksametazono biofarmacinės charakteristikos atitinka BKS I/III klasės kriterijus ir kad pagalbinės medžiagos neturi neigiamo poveikio biologiniam įsisavinamumui.

Todėl CHMP sutiko, kad kartu su paraiška pateiktais bibliografiniais duomenys rinkodaros teisės turėtojas įrodė pripažintą geriamojo tirpalo sudėtyje esančio deksametazono natrio fosfato vartojimą ir kad biologinio lygiavertiškumo tyrimas nebūtinai su vaisto farmacine forma susijusios literatūros, kuria remtasi, aktualumui įrodyti.

CHMP laikėsi nuomonės, kad apžvelgus pirmiau minėtą informaciją sukaupytą stiprumo ir kokybės duomenų pakanka tokiam vaistiniam preparatui kaip deksametazonas, kurio vartojimas pripažintas, o terapinis indeksas platus.

CHMP nuomone, preparato charakteristikų santraukoje, kuri buvo užbaigta Koordinavimo grupės procedūros metu, pateikta pakankamai informacijos apie su šiuo vaistiniu preparatu susijusius rūpestį keliančius saugumo klausimus.

Palankios nuomonės pagrindas

Kadangi

- remdamasis literatūra pareiškėjas pateikė pakankamai duomenų deksametazono pripažintam vartojimui įrodyti;
- tinkamai įrodytas pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo deksametazono veiksmingumas ir saugumas;
- pareiškėjas pateikė tinkamus jungiamuosius duomenis deksametazono tabletės ir deksametazono geriamojo tirpalo duomenims susieti;

CHMP rekomendavo suteikti Dexamethasone Alapis, kurio preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis išlieka tokie pat, kaip Koordinavimo grupės procedūros metu suderintos jų galutinės versijos, rinkodaros teisę (-es), kaip nurodyta šios nuomonės III priede.