

SABİT KOMBİNASYONLU BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

Bu kılavuz- mevcut AB kılavuzlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. (örn. Oral Kontraseptiflerin Klinik Araştırması, Kiral Aktif Maddelerin Araştırması, Klinik Deneylerde Biyoistatistik Yöntemi, Ürün Ruhsatını Destekleyecek Doz Yanıt Bilgisi)

GEREKÇE

1.1 Başvuru sahipleri, önerilen etkin maddelerin belirli bir kombinasyonunun gerekçesi belirtmelidir. Sabit kombinasyonlu ürünler, yalnızca önerilen kombinasyonun geçerli terapötik prensiplere dayanması durumunda kabul edilebilir şekilde nitelenir.

1.2 Herhangi bir sabit kombinasyon için, ürünün etkinlik ve güvenilirlikle ilgili standart ve protokol şartlarını karşılayıp karşılamadığını belirlemek amacıyla klinik kullanımdaki potansiyel avantajların olası dezavantajlara karşı değerlendirilmesi gereklidir.

Sabit kombinasyonun potansiyel avantajları aşağıdakilerden birini içerir:

a) Aşağıdakilerden kaynaklanan fayda/risk değerlendirmesinde iyileştirme:

- i. Aşağıdakilere yol açacak şekilde bileşenlerinin mevcut terapötik aktivitelerinin artırılması veya güçlendirilmesi:
 - Kombinasyona kıyasla, daha yüksek dozlarda tek başına kullanıldığında her bir etkin maddenin eriştiğine benzer bir etkinlik düzeyi, ancak daha iyi bir güvenlik profili

Veya

 - Tek bir etkin maddenin eriştiğinden fazla bir etkinlik düzeyi ve kabul edilebilir bir güvenilirlik profili.
- ii. Maddelerin birinden kaynaklanan advers reaksiyonun diğer bir maddeyle ortadan kaldırılması.

b) Terapiye hastanın uyumunu kolaylaştıracak şekilde basitleştirme.

Tek amaç buysa, belli durumlarla sınırlandırılır (örn. Reçetesiz ilaçlar).

Sabit kombinasyonların dezavantajları aşağıdakileri içerir:

- i. Ortalama bir hastanın ihtiyaçlarını karşılayan bir kombinasyonun bile her bir hastanın ayrı ayrı ihtiyaçlarına göre ideal olarak ayarlanmasının mümkün olmaması,
- ii. Her bir maddeye özgü farklı advers reaksiyonların eklenmesi.

1.3 Genel Kurallar

Prensipite, maddelerin etki süreleri birbirinden anlamlı ölçüde farklıysa, kombinasyonlar rasyonel kabul edilmeyebilir. Ancak bu husus, bu şekilde farklar olsa bile kombinasyonun klinik açıdan geçerli olduğunun ispatlanabildiği durumlarda uygulanmayabilir; örneğin, bir maddenin diğer bir maddenin emilimini arttırması veya maddelerin birbirlerinin etkilerini güçlendirmesi amaçlandığında.

Sabit kombinasyonun her bir maddesinin kombinasyona katkısı belgelendirilmiş olmalıdır.

Bir maddenin advers reaksiyonunu ortadan kaldırmak için başka bir maddenin eklenmesi kabul edilebilir. Bununla beraber bu advers reaksiyonun ciddi veya yaygın şekilde meydana gelen bir reaksiyon olması gereklidir.

İstenmeyen advers etkiler yaratması muhtemel bir maddenin, suistimali engellemek amacıyla kombinasyonda kullanılması istenmez.

Kritik bir doz aralığı veya dar bir terapötik indeksi olan maddelerin sabit kombinasyonlarda yer alması uygun olmayabilir.

2. ENDİKASYONLAR

Mevcut her bir etkin maddenin, sabit kombinasyonlu bir beşeri tıbbi ürünün iddia edilen endikasyonlarına katkıda bulunması şarttır. Ürün, her bir aktif maddenin dozu ve oranı amaçlanan kullanıma uygun olacak şekilde formüle edilmelidir.

Bir endikasyon, iyi tanımlanmış bir hastalık durumu, fizyolojik durumda bir değişiklik, bir fonksiyonu yerine getirememesi durumu, sendrom veya patolojik bir olgu olmalıdır. Sabit bir kombinasyonun her bir maddesi ile böyle bir hastalık durumunun farklı semptomlarının aynı anda rahatlatılması amaçlanabilir. Bu durumda, bu semptomların düzenli bir şekilde klinik açıdan anlamlı bir süre ve yoğunlukta, eş zamanlı olarak meydana gelmesi ön şart olarak kabul edilir. Her bir semptomu, sabit kombinasyonun bir endikasyonu olarak kabul etmek uygun değildir, zira bu semptom başka hastalıklardan da kaynaklanabilir ve bu semptomun tek başına tedavi edilmesinde diğer maddelerin etkisi bulunmayabilir.

Sabit kombinasyonlu beşeri tıbbi ürünler farklı durumlarda endike olabilir:

- Birinci grup tedavide; hastaların daha önceden maddelerin hiç birini kullanmadığı durum,
- İkinci grup tedavide; monoterapinin tatmin edici bir fayda / risk oranı sağlamadığı durum.

Başvuru sahibi, öne sürülen endikasyonun birinci mi yoksa ikinci grup tedavi mi olduğunu veya başka kullanım alanlarının bulunup bulunmadığını açıkça ifade etmeli ve ilacın klinik açıdan geliştirilmesi buna bağlı olarak yapılmalıdır.

3. FARMAKODİNAMİK VE FARMAKOKİNETİK ÇALIŞMALAR

Maddeler arasında etkileşim olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır. Başvuru sahibi, bu gibi etkileşimlerin meydana gelmediğini veya açıkça tanınıp, tanımlanmadığını kanıtlayan verileri sunmalıdır.

3.1 Farmakodinamik Çalışmalar

Çoğunlukla, çeşitli maddelerin farmakodinamik etkilerinin artırılması veya güçlendirilmesi sabit bir kombinasyonun dayanağını teşkil eder.

Her bir madde için birden fazla doz kombinasyonunun test edilmesi gerekebilir. Elde edilen konsantrasyon-cevap bilgileri, tatmin edici bir cevap sağlayan sabit kombinasyonun seçilmesine yardımcı olabilir.

3.2 Farmakokinetik Çalışmalar

Genel olarak başvuru sahibi, çeşitli maddelerin birbirlerinin ayrı ayrı farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini ispatlamalıdır.

Bununla beraber, bazı durumlarda farmakokinetik bir etkileşim (örn. Bir metabolizma inhibitörü ile kombinasyon) sabit bir kombinasyonun dayanağını teşkil eder.

Bu etkileşimler sağlıklı gönüllüler üzerinde çalışılmalıdır, ancak, bir hastalığın aynı zamanda bir maddenin farmakokinetiğini değiştirdiği hastalarda ve yüksek risk taşıyan alt gruplarda da (yaşlılar, böbrek yetmezliği veya hepatik bozukluğu olan hastalar) çalışmalar yapılmalıdır.

4. ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK

Kapsamlı ve güvenilir şekilde belgelendirilmiş olması kaydıyla, zaten yaygın şekilde kullanılmakta olan kombinasyonlara yakından benzerlik gösteren sabit kombinasyonlar ile esasen yeni olan kombinasyonlar için gereken çalışmaların derecesi arasında bir ayırım yapılabilir:

a) Sabit kombinasyon, yaygın şekilde kullanılmakta olan kombinasyonlara yakından benzerlik gösteriyorsa güvenilir bibliyografik veri analizleri sunulmalıdır. İlgili verilerin kapsamlı ve güvenilir şekilde belgelendirilmesi şartıyla bu analiz, yapılacak klinik araştırma düzeyinin azaltılmasına yardımcı olabilir ve her bir maddenin dozlarının ve sabit kombinasyon için önerilen doz aralığının seçilmesini kolaylaştırabilir.

b) Sabit kombinasyon esasen yeni olduğunda (genellikle bir arada kullanılmamış olan etkin maddeler, genellikle bir arada kullanılan maddelerin alışılmadık niceliksel bileşimi veya tamamen yeni bir madde), sabit kombinasyon için ihtiyaç duyulan veriler, yeni bir kimyasal yapının bulunduğu durumdakine benzerdir (birinci grup veya ikinci grup tedavi). Etkin maddelerle ilgili mevcut deneyimler de dikkate alınmalıdır.

4.1 Formülasyon ve Doz Rejimi

Önerilen doz rejiminin gerekçeleri açıklanmalıdır.

Sabit kombinasyon içindeki her bir madde dozunun, kombinasyonun anlamlı bir popülasyon alt grubu için güvenli ve etkili olması ve sabit kombinasyonun fayda / risk değerlendirilmesinin, maddelerden her birinin tek başına alındığındaki fayda / risk değerlendirmesine eşit veya bundan daha fazla olması şarttır.

Çok basamaklı faktöriyel tasarım kullanılabilir. Ancak kombinasyonun, içindeki maddelere üstünlüğünü kanıtlamak için başka destekleyici stratejiler de mevcuttur. Yanıt-yüzey yöntemleri gibi tanımlayıcı araçlar faydalı olabilir (bkz. *Ürün Ruhsatını Desteklemek için Doz-Yanıt bilgileri*).

Bazı durumlarda çalışmalar, sabit kombinasyonun minimal etkili dozunu ve olağan etkili dozunu belirleyecek şekilde özel olarak tasarlanmalıdır. Çoklu doz- etki çalışması yapılmasına ihtiyaç duyulabilir.

Maddelerin aynı anda farklı semptomları rahatlatması veya farklı hastalıkları önlemesi amaçlandığında her maddenin seçilen dozları, genellikle her bir semptomun tedavisinde veya her bir hastalığın önlenmesinde yaygın olarak kullanılan dozlardır.

4.2 Terapötik Araştırmalar

Etkinliği ispatlamak için destekleyici klinik araştırmaların yapılması gereklidir. Sabit kombinasyon, bileşimindeki maddelerle mukayese edildiğinde, bu deneyler tercihen paralel grup karşılaştırması şeklinde yapılır. Uygun olduğunda bir plasebo grubunun da dahil edilmesi tavsiye edilir.

Sabit kombinasyonun referans tedaviye göre karşılaştırmalı klinik araştırmalarının yapılması da gerekli olabilir.

4.3 Güvenilirlik Konuları

Genel kural olarak hayvanlar üzerinde yapılan güvenilirlik çalışmalarının, sabit kombinasyondaki etkin maddenin ürünündeki mevcut oranı ile yapılmış olması gereklidir.

Maddelerin tamamının insanlarda uzun süredir aynı veya çok benzer kombinasyonlarda yaygın ve güvenli bir şekilde kullanıldığı ve bu kombinasyonların güvenilirliğinin iyi belgelendirildiği durumlarda bu gibi çalışmalara ihtiyaç duyulmaz.

Uzun vadeli kullanılacak kombinasyonlar için (bkz. *Yaşamı Tehdit Etmeyen Durumların Uzun Vadede Tedavisinde Kullanılacak İlaçların Klinik Güvenilirliğini Değerlendirmek İçin Popülasyonun Maruz Kalma Derecesi* hakkında kılavuz) 300-600 hasta üzerinde altı ay veya daha uzun süreli güvenilirlik verilerine ihtiyaç vardır. Bu verilerin bulunmaması halinde başvuru sahibi nedenlerini açıklamalıdır.

Sabit kombinasyonlu bir ürünün, etkin maddelerin tek başına herhangi birinden çok daha zararlı olmasını veya çok daha sık advers etkiler yaratmasını beklemek için herhangi bir neden varsa, başvuru sahibi bu durumun terapötik kullanımda meydana gelmediğini veya

kombinasyonun avantajlarının (örn. Etkinliğin artması) bu gibi dezavantajların önüne geçtiğini ispatlamalıdır. ,

5. KOMBİNASYON PAKETLERİ

Sabit kombinasyonlu ürünlere uygulanan prensipler, ürünlerin aynı anda veya arka arkaya kullanılması amaçlanan kombinasyon paketlerindeki farklı tıbbi ürünlerden oluşan preparatların değerlendirilmesinde de uygulanır.

6. KİMYASAL KOMBİNASYONLAR VE KOMPLEKSLER

Bu kılavuz, in vivo olarak, iyi bilinen iki etkin maddeye dissosiyeye olan yeni bir kimyasal madde için de uygulanır, ancak temel dayanağı açıklanmalıdır.