

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos  
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2010 m. vasario 3 d. įsakymu Nr. 1A-83

## VAISTINIO PREPARATO FARMACINIŲ, IKIKLINIKINIŲ IR KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ VERTINIMO PROTOKOLAS

**BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos**  
Deguonis

### 1. BENDROJI INFORMACIJA

#### 1.1. Pareiškėjas

UAB „Gaschema“  
Jonalaukio k. 1, Jonavos r. sav., LT-55296  
Lietuva

#### 1.2. Gamintojas

AB „Achema“  
Jonalaukio k. 1, Jonavos r. sav., LT-55550  
Lietuva

#### 1.3. Pakuočių rūšys ir dydžiai

Mobilusis kriogeninis indas (23000 kg) N1

#### 1.4. Registracija kitose EEE valstybėse

Neregistruotas.

#### 1.5. Paraiškos tipas

	Apibūdinimas	Direktyvos 2001/83/EB str.	Farmacijos įstatymo str.
	pilna byla, pagrįsta savais tyrimais	8 str. 3(i) d.	11 str. 4 d.
	pripažintas medicininis vartojimas	10a str.	11 str. 14 d.
	fiksuotas derinys	10b str.	11 str. 15 d.
	informuoto sutikimo	10c str.	11 str. 16 d.
X	generinis	10 str. 1 d.	11 str. 5 d.
	hibridinis	10 str. 3 d.	11 str. 10 d.
	panašus biologinis	10 str. 4 d.	11 str. 11 d.
	homeopatinis be patvirtintų indikacijų	14 str.	16 str. 1 d.
	tradicinis augalinis	16b str.	16 str. 4 d.

#### 1.6. Harmonizacija

**1.6.1. Ar šis vaistinis preparatas registruotas EEE valstybėse remiantis Direktyva 87/22/EEB?**

Ne

**1.6.2. Ar šiam vaistiniam preparatui taikytas Europos Sąjungos (toliau – ES) arbitražas?**

Ne

**1.6.3. Ar tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistiniams preparatams taikytas ES arbitražas?**

Ne

**1.6.4. Ar EEE valstybėse registruota tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistinių preparatų taikant Savitarpio pripažinimo arba Decentralizuotą procedūrą?**

Ne

**1.6.5. Ar preparato veikliajai medžiagai parengta šerdinė preparato charakteristikų santrauka (core SPC (toliau – SPC))?**

Ne

**1.6.6. Ar po Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo (Žin., 2006, Nr. 78-3056) įsigaliojimo (nuo 2006 m. liepos 18 d.) Lietuvoje registruota arba perregistruota tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistinių preparatų?**

Taip

#### **1.7. Referencinis vaistinis preparatas**

Medicininis deguonis ELME MESSER GAAS 100 % suskystintosios medicininės dujos (UAB „Elme Messer Lit „, Ateities g. 10, LT-08303 Vilnius, Lietuva). Lietuvoje šis vaistinis preparatas registruotas 1999-12-30, perregistruotas 2011-06-15, reg. Nr. LT/1/99/2516/011.

## 2. FARMACINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (KOKYBĖS) VERTINIMAS

### 2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

Nėra būtina.

### 2.2. IŽANGA

Paraiškos duomenimis vaistinis preparatas registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinis).

### 2.3. Veikioji medžiaga (Bendrojo techninio dokumento (toliau – CTD) 3.2S)

Deguonis aprašytas Europos farmakopėjoje (01/2010:0417). Veikliosios medžiagos duomenys yra pateikti CTD 3 modulyje.

#### 2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)

##### S.1.1. Nomenklatūra

Cheminis pavadinimas: deguonis

CAS numeris: 07782-44-7

INN ir Ph.Eur.: deguonis

##### S.1.2. Struktūra

Struktūrinė formulė:  $O=O$

Molekulinė formulė:  $O_2$

Molekulinė masė: 31,9988

#### S.1.3. Bendrosios savybės

Bespalvės, bekvapės ir beskonės dujos normalioje temperatūroje ir slėgyje, žemiau virimo temperatūros: melsvas skystis.

#### 2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)

##### S.2.1. Gamintojas (-ai)

Duomenys pateikti.

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas dėl GGP pateiktas.

#### S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas.

Deguonies gamybos proceso schema pateikta, pagrindiniai gamybos proceso etapai aprašyti.

Pateiktas detalus įrangos aprašymas. Suskystinto nefasuoto deguonies serijos dydis nurodytas.

#### S.2.3. Medžiagų kontrolė

Deguonies gamybos metu naudojamas atmosferos oras. Kokybės reikalavimai ir kokybės analizės duomenys pateikti. Pradinės medžiagos kokybė tinkama.

#### S.2.4. Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

Deguonies gamybos procese tarpinių produktų nėra. Proceso kontrolės parametrai nurodyti.

Pateikti trijų serijų gamybos proceso kontrolės duomenys.

#### S.2.5. Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Proceso validacija atlikta pagal validacijos planą. Gamybos validacijos kokybės duomenys įrodo, kad gamybos procesas yra teisingas, tikslus ir atsikartojantis.

#### S.2.6. Gamybos proceso raida

Pateiktas patvirtinimas, kad naudojamas pripažintas deguonies gamybos procesas, naudojamas Europoje medicininio skysto deguonies gamyboje ir kuris leidžia gauti aukštos kokybės deguonį.

#### 2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

##### S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Deguonies tapatybė ir kiekis nustatomi Ph.Eur. aprašytu testu. Pateikti 3 serijų duomenys.

##### S.3.2. Priemaišos

Deguonis yra stabilus nedegraduojantis produktas. Cheminis procesas nevykdomas, todėl galimos priemaišos yra natūralūs oro komponentai, kurie tikrinami ir atitinka Ph. Eur. monografijos reikalavimus.

##### 2.3.S.4.1. Specifikacijos.

Deguonis yra stabilus negraduojantis produktas. Gamybos metu cheminiai procesai nevykdomi, todėl galimos priemaišos yra natūralios oro sudedamosios dalys.

Visos galimos deguonies priemaišos yra tokios pat, kaip ir Ph.Eur. deguonies monografijoje.

#### 2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

##### S.4.1. Specifikacija

Veikliosios medžiagos deguonies specifikacija pateikta.

Deguonies specifikacijos kokybė atitinka Ph.Eur. reikalavimus. Specifikacijos kokybė tinkama.

#### **S.4.2. Analizės procedūros**

Pateiktas patvirtinimas, kad visos analitinės procedūros yra tokios pačios kaip ir Ph.Eur. deguonies monografijoje 0417.

#### **S.4.3. Analizės procedūrų validacija**

Duomenys nepateikti (visos analitinės procedūros yra tokios pačios kaip ir Ph.Eur.).

#### **S.4.4. Serijos analizės**

Pateikti trijų deguonies gamybos serijų analizės sertifikatai. Visų serijų kokybė atitiko specifikacijos reikalavimus.

#### **S.4.5. Specifikacijos patvirtinimas**

Veikliosios medžiagos deguonies kokybė atitinka Ph.Eur. reikalavimus.

#### **2.3.5. Referenciniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)**

Visų naudojamų standartų analizės sertifikatai pateikti. Jų kokybė tinkama.

#### **2.3.6. Talpyklės/uždorio sistema (3.2.S.6)**

Pagaminto deguonies talpyklė yra stacionarus vakuumu izoliuoti nerūdijančio plieno rezervuarai kriogeninių dujų laikymui žemoje temperatūroje (apie -196 °C).

Fiksuoto kriogeninio rezervuaro deguoniui plieno kokybė atitinka tarptautinius ADR ir TPED reikalavimus, standarto EN 10028-7 reikalavimus. Pateiktos techninės charakteristikos, brėžiniai, specifikacija. Pateiktas patvirtinimas, kad kriogeninis indas atitinka direktyvos 97/23/EC reikalavimus.

#### **2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)**

##### **S.7.1. Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados**

Deguonis yra aprašytas kaip „chemiškai labai stabilus diatomis produktas, todėl pagal Note for Guidance on Medicinal Gases: CPMP/QWP/1719/00 veikliajai medžiagai, laikomai pagrindiniame stacionariame rezervuare, stabilumo tyrimų atlikti nereikia. Siūlomas tinkamumo laikas stacionariems rezervuarams yra 6 mėn.

#### **2.4. VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)**

##### **2.4.1. Vaistinio preparato apibūdinimas ir sudėtis (CTD 3.2.P.1)**

Vaistinį preparatą sudaro 100 % (tūrio/tūrio) deguonis. Pagalbinių medžiagų nėra.

Vaistinio preparato apibūdinimas: Bekvapės, bespalvės, beskonės dujos, esant normaliai temperatūrai ir slėgiui. Žemesnėje kaip virimo temperatūroje (-183,0 °C) – blyškiai melsvas skystis.

Vaistinio preparato talpyklė: Mobilusis kriogeninis indas, pagamintas iš nerūdijančio plieno su vakuumine izoliacija. Talpoje yra 23 000 kg suskystinto medicininio deguonies.

##### **2.4.2. Farmacinės gamybos raida (CTD 3.2.P.2)**

###### **P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos**

###### **P.2.1.1. Vaistinė medžiaga**

Veiklioji medžiaga yra 100% deguonis.

###### **P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos**

Nėra.

###### **P.2.2. Vaistinis preparatas**

###### **P.2.2.1. Vaisto formos paruošimo raida**

Pagalbinės medžiagos nenaudojamos.

###### **P.2.2.2. Perviršiai**

Nenaudojami.

###### **P.2.2.3. Fizinės, cheminės ir biologinės savybės**

Fizikocheminių savybių aprašymas pateiktas.

###### **P.2.3. Gamybos metodo raida**

Vaistinio preparato medicininio suskystinto deguonies talpos užpildomos iš laikymo talpų. Veikliosios medžiagos ir vaistinio preparato specifikacijos yra tokios pačios.

###### **P.2.4. Talpyklės/uždorio sistema**

Gatavo produkto talpyklė yra mobilūs vakuumu izoliuoti nerūdijančio plieno rezervuarai kriogeninių dujų transportavimui. Kriogeninio rezervuaro deguoniui kokybė atitinka tarptautinius ADR ir TPED ir ISO standartų reikalavimus. Išsami informacija ir dokumentacija pateikti.

###### **P.2.5. Mikrobiologinės savybės**

Mikrobiologinė kontrolė neatliekama, nes vaistinis preparatas nėra tinkama terpė mikroorganizmams: gamybos metu deguonis šaldomas iki -183°C, anglies dioksido, ozono, deguonies dujos yra toksiškos mikroorganizmams, mikroorganizmų augimui reikalingo vandens produkte nėra, deguonis yra labai sausas produktas.

### **P.2.6. Suderinamumas**

Medžiagos tiesiogiai sąveikaujančios su deguonimi - plieno vidinės talpos, vamzdžiai, antgaliai, vožtuvai yra iš nerūdijančio plieno, kuris yra suderinamas su deguonimi pagal *EN ISO 11114-1* reikalavimus.

### **2.4.3. Gamyba (CTD 3.2.P.3)**

#### **P.3.1. Gamintojas (i)**

Duomenys pateikti.

Galiojanti gamybos licencija pateikta.

#### **P.3.2. Serijos formulė:**

Standartinė serijos apimtis yra produkto kiekis, pripildomas į vieną mobiliąją transportinę kriogeninę talpyklę nenutrūkstamo užpildymo proceso etapo metu.

#### **P.3.3. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas**

Deguonies užpildymo schema ir kritiniai taškai (CP) pateikti.

Deguonis užpildymo proceso bei naudojamos įrangos aprašymai pateikti.

#### **P.3.4. Kritinių etapų ir tarpinių medžiagų kontrolė**

Gatavo produkto gamybos proceso etapų kontrolės duomenys pateikti.

Pateikti trijų gamybos serijų gamybos proceso kontrolės rezultatai. Siūlomų kontrolės parametrų pakanka gamybos procesui kontroliuoti.

#### **P.3.5. Validacijos ir/ar įvertinimo procesas**

Skysto deguonies gamybos proceso validacijos ataskaita pateikta.

Galutinio produkto gamybos procesas yra atsikartojantis ir kontroliuojamas.

### **2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P.4)**

#### **P.4.1. Specifikacijos**

#### **P.4.2. Analizės procedūros**

#### **P.4.3. Analizės procedūrų validacija**

#### **P.4.5. Specifikacijų patvirtinimas**

#### **P.4.6. Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinės medžiagos**

#### **P.4.7. Neįprastos pagalbinės medžiagos**

Duomenų pateikti nėra būtina. Pagalbinių medžiagų nėra.

### **2.4.5. Vaistinio preparato kontrolė (CTD 3.2.P.5)**

#### **P.5.1. Specifikacija (-os)**

Galutinio produkto specifikacija pateikta.

Esminių prieštaravimų dėl galutinio produkto specifikacijos kokybės nėra.

#### **P.5.2. Analizės procedūros**

Nurodoma, kad naudojami Ph.Eur. aprašyti metodai.

#### **P.5.3. Analizės procedūrų validacija**

Validacija nereikalinga, nes naudojami metodai yra aprašyti Ph.Eur.

#### **P.5.4. Serijos analizė**

Pateikti šešių serijų analizės sertifikatai. Visų serijų kokybė atitinka specifikacijų reikalavimus.

#### **P.5.5. Priemaišų apibūdinimas**

Deguonis yra stabili medžiaga. Gamybą sudaro tik talpyklės užpildymas. Priemaišos yra tos pačios kaip veikliosios medžiagos.

#### **P.5.6. Specifikacijos (jų) patvirtinimas**

Galutinio produkto specifikacija parengta pagal Ph.Eur. 0417 monografijos reikalavimus.

### **2.4.6. Referenciniai standartai ar medžiagos (CTD 3.2.P.6)**

Naudojami tie patys referenciniai standartai kaip ir veikliajai medžiagai.

Standartų analizės sertifikatai pateikti. Jų kokybė tinkama.

### **2.4.7. Talpyklės/uždorio sistema (CTD 3.2.P.7)**

Vaistinio preparato vidinė talpyklė mobilus kriogeninis vakuumu izoliuotas indas, kurio talpa: 23 000 kg.

Pateiktos techninės charakteristikos ir specifikacija. Talpyklė sertifikuota, atitinka 2010/35/ES direktyvos, taikomos *Cryogenic vessels. Large transportable document vacuum insulated vessels* reikalavimus.

### **2.4.8. Stabilumas (CTD 3.2.P.8)**

#### **P.8.1. Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados.**

Deguonis yra aprašytas kaip „chemiškai labai stabilus ir gana inertiškas aplinkos temperatūroje, todėl pagal

Note for Guidance on Medicinal Gases: CPMP/QWP/1719/00 galutinio produkto stabilumo tyrimų atlikti

nereikia, ICH stabilumo gairės šiam preparatui netaikomos. Pateikti ES registruotų deguonies suskystintų dujų stacionariuose ir mobiliuose konteneriuose, tame tarpe ir referencinio produkto, duomenys. Remiantis

pateiktais duomenimis siūlomas vaistinio preparato tinkamumo laikas: 3 mėn. Specialių laikymo sąlygų nereikia. Specialios atsargumo priemonės laikymui: Saugoti nuo alyvos ir tepalo poveikio.

## **2.5. PRIEDAI (CTD 3.2.A)**

### 2.5.1. Patalpos ir įranga

Duomenų pateikti nėra būtina.

### 2.5.2. Papildomas medžiagų saugumo įvertinimas

Duomenų pateikti nėra būtina.

### 2.5.3. Neįprastos pagalbinės medžiagos

Tokios medžiagos nėra naudojamos.

## **2.6. REGIONINĖ INFORMACIJA (CTD 3.2.R)**

### 2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso validacijos schema

Nepateikta.

### 2.6.2. Išvados dėl medicininių priemonių

Duomenų pateikti nėra būtina.

### 2.6.3. Išvada dėl užkrečiamos spongiforminės encefalopatijos (TSE)

Duomenų pateikti nėra būtina.

## **2.7. KOMENTARAI DĖL SPC, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO**

Esminių pastabų nėra.

## **2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS**

### **2.8.1. Esminiai prieštaravimai**

#### **Veiklioji medžiaga**

Nėra.

#### **Gatavas produktas**

Nėra.

### **2.8.2. Kiti klausimai**

#### **Veiklioji medžiaga**

Nėra.

#### **Gatavas produktas**

Nėra.

## **2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA**

Vaistinis preparatas registruojamas pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis vaistinis preparatas).

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra deguonis, jo kokybė aprašyta Europos farmakopėje (01/2010:0417). Deguonies specifikacijos kokybė atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus, visos analitinės procedūros yra tokios pačios kaip aprašyta Europos farmakopėje. Deguonis yra aprašytas kaip „chemiškai labai stabilus ir gana inertiškas aplinkos temperatūroje, todėl pagal Note for Guidance on Medicinal Gases: CPMP/QWP/1719/00 veikliajai medžiagai, laikomai pagrindiniame stacionariame rezervuare, stabilumo tyrimų atlikti nereikia.

Deguonies užpildymo schema pateikta. Galutinio produkto gamybos proceso etapų kontrolės duomenys pateikti. Galutinio produkto specifikacijos kokybė atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Naujų priemaišų galutiniame produkte nėra, jos yra tokios pačios kaip veikliosios medžiagos. Naudojami standartų duomenys ir analizės sertifikatai pateikti. Jų kokybė tinkama. Siūlomas vaistinio preparato tinkamumo laikas: 3 mėn. Specialių laikymo sąlygų nereikia. Specialios atsargumo priemonės laikymui: saugoti nuo alyvos ir tepalo poveikio.

Vaistinį preparatą Brelux 100 % suskystintosios medicininės dujos registruoti galima.

### 3. IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (IKIKLINIKINIO SAUGUMO) VERTINIMAS

#### 3.1. IŽANGA

Vaistinis preparatas *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* registruojamas pagal Farmacijos įstatymo 11 str. 5 d. - generinę paraišką. Referencinis vaistinis preparatas yra *Medicininis deguonis ELME MESSER GAAS 100 % suskystintosios medicininės dujos*, Lietuvoje pirmą kartą registruotas 1999 m., perregistruotas 2011 m.

#### 3.2. FARMAKODINAMIKA

Vaistinio preparato veikloji medžiaga yra deguonis. Vaistinio preparato farmakodinamika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Naujų savų ikiklinikinių farmakodinamikos tyrimų duomenų nepateikta. Klinikinėje apžvalgoje vaistinio preparato farmakodinamika aptarta. Duomenų, pagrindžiančių ikiklinikinius farmakodinamikos aspektus, pakanka.

##### *Eksperto komentaras*

Ikiklinikinių tyrimų duomenų, pagrindžiančių deguonies farmakodinamiką, pakanka.

#### 3.3. FARMAKOKINETIKA

Tyrimų su gyvūnais duomenų nepateikta, nes jie neaktualūs. Deguonies farmakokinetika gerai ištirta žmogaus organizme.

##### *Eksperto komentaras*

Tyrimų su gyvūnais duomenys neaktualūs. Farmakokinetinės O<sub>2</sub> savybės aprašytos šio protokolo klinikinėje dalyje.

#### 3.4. TOKSIKOLOGINIAI TYRIMAI

Vaistinio preparato toksiškumas ištirtas anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Naujų ikiklinikinių toksiškumo tyrimų duomenų nepateikta. Ikiklinikinėje apžvalgoje deguonies toksiškumas aptartas, remiantis literatūros šaltiniais. Duomenų, pagrindžiančių ikiklinikinį toksiškumą, pakanka.

##### *Eksperto komentaras*

Ikiklinikinių tyrimų duomenų, pagrindžiančių deguonies toksiškumą, pakanka.

#### 3.5. KOMENTARAI DĖL PCS, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO

PCS 5.3 sk. informacija parengta tinkamai ir atitinka referencinio vaistinio preparato atitinkamo skyriaus informaciją.

#### 3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES

##### 3.6.1. Esminiai prieštaravimai

Nėra.

##### 3.6.2. Kiti klausimai

Nėra.

#### 3.7. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Nuosavų ikiklinikinės farmakodinamikos tyrimų pareiškėjas nepateikia (remiantis Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d., nuosavų ikiklinikinių tyrimų duomenų pateikti nereikia). Vaistinio preparato farmakodinamika ir toksiškumas grindžiami literatūros duomenimis. Vaistinio preparato farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys neaktualūs.

Duomenų, pagrindžiančių vaistinio preparato ikiklinikinį saugumą, pakanka. Remiantis ikiklinikiniais

duomenimis, *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* registruoti galima.



## 4. KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (KLINIKINIO SAUGUMO IR VEIKSMINGUMO) VERTINIMAS

### 4.1. IŽANGA

Vaistinis preparatas *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* registruojamas pagal Farmacijos įstatymo 11 str. 5 d. - generinę paraišką. Referencinis vaistinis preparatas yra *Medicininis deguonis ELME MESSER GAAS 100 % suskystintosios medicininės dujos*, Lietuvoje pirmą kartą registruotas 1999 m., perregistruotas 2011 m.

### 4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA

Kvėpuojamame ore yra 21% deguonies, esant normaliam atmosferos slėgiui (101 kPa). Oras yra įkvepiamas ir patenka į plaučių alveoles. Dėl praskiedimo išsiskiriančiu CO<sub>2</sub> deguonies dalinis slėgis (PO<sub>2</sub>) sumažėja nuo 21,2 ore iki maždaug 13,4 kPa alveolėse. Iš širdies grįžtančio veninio kraujo PO<sub>2</sub> yra apie 4,3 kPa. Deguonis difuzijos būdu pagal koncentracijos gradientą patenka iš plaučių alveolių į plaučių kapiliarus ir sisteminę kraujotaką. Kraujyje deguonis pernešamas dviem būdais: didžioji dalis susijungia su eritrocituose esančiu hemoglobinu ir maža dalis išsiterpsta kraujo plazmoje. Papildomai tiekiant deguonį ir įkvepiant didesnę jo koncentraciją (didėjant arteriniam PO<sub>2</sub>), šiek tiek didėja kraujo plazmoje išsiterpusio deguonies kiekis. Duomenų apie deguonies farmakokinetines savybes, taikant hiperbarinę deguonies terapiją, klinikinėje apžvalgoje nepateikta.

#### **Biologinis ekvivalentiškumas**

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenys nepateikti. Remiantis biologinio ekvivalentiškumo gairėmis (*Guideline on the investigation of bioequivalence London, 20 January 2010, Doc Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1 Corr.\*\**) biologinio ekvivalentiškumo tyrimų nereikia, jei vaistinis preparatas yra medicininės dujos. Vaistinis preparatas *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* gairėse nurodytus kriterijus, kuriais remiantis biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikti nereikia, atitinka.

#### *Eksperto komentaras*

Deguonies farmakokinetinės savybės, taikant deguonies terapiją, klinikinės dalies apžvalgoje pateiktos. Duomenų apie deguonies farmakokinetiką pakanka. Nėra duomenų apie deguonies farmakokinetines savybes, taikant hiperbarinę deguonies terapiją. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimai nepateikti, jų atlikti nereikia.

### 4.3. KLINIKINĖ FARMAKODINAMIKA

Deguonis yra būtinas žmonių aerobiniam kvėpavimui. Organizmo ląstelių mitochondrijų vidinėje membranoje deguonis dalyvauja ATP (kofermento, teikiančio energiją visiems metaboliniams organizmo procesams) sintezėje, kaip elektronų akceptorius. Deguonis skiriamas inhaliuoti įvairiomis indikacijomis. Ūminės ar lėtinės hipoksijos atveju, skiriamas deguonis užtikrina tinkamą metabolizmą ląstelėse aerobinėmis sąlygomis. Gydant ūminį klasterinį galvos skausmą, deguonies veikimo mechanizmas nėra žinomas. Teigiamas hiperbarinės deguonies terapijos poveikis pagrindžiamas įvairiais ląsteliniais veikimo mechanizmais: neovaskuliarizacijos aktyvinimu, skatinant kamieninių ląstelių diferenciaciją, įvairių molekulinį augimo faktorių sintezę ir aktyvinimu, neutrofilų-2 integrino adhezijos slopinimu, uždegiminių citokinų sintezės slopinimu ir kt. Tai gerina kraujotaką pažeistuose audiniuose ir greitina jų gijimą. Duomenys apie vaistinio preparato farmakodinamiką pateikti, remiantis literatūros duomenimis.

#### *Eksperto komentaras*

Deguonies farmakodinamikos savybės klinikinės dalies apžvalgoje pateiktos. Duomenų apie deguonies farmakodinamiką pakanka.

### 4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS

Klinikinių vaistinio preparato saugumo tyrimų neatlikta. Referencinio vaistinio preparato saugumo duomenys ir bibliografiniai duomenys rodo, kad deguonis gerai toleruojamas, kai vartojamas nurodytomis terapinėmis indikacijomis. Pagrindiniai nepageidaujami poveikiai, susiję su kvėpavimo sistema – atelektazė, pleuritas, respiracinis distreso sindromas. Hiperbarinė deguonies terapija gali sukelti vidurinės ausies barotraumą,

nerimo, sumišimo epizodus. Literatūros apžvalgoje aprašyti pavieniai grįžtamos akių barotraumos, dantų komplikacijų, miokardo infarkto atvejai.

#### *Saugumas ypatingosioms populiacijoms*

##### *Naujagimiai*

Klinikinėje apžvalgoje pateikta duomenų apie retrolentinės fibroplazijos atvejus, skiriant deguonį neišnešiotiems naujagimiems. Daugelis klinikinių tyrimų parodė, kad skiriant 100 % deguonį, naujagimių organizme didėja laisvųjų deguonies radikalų sintezė, dėl to vystosi oksidacinis stresas, naujagimiams sukeliantis daugybines komplikacijas.

##### *Nėštumo laikotarpis*

Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, 100 % deguonies vartojimas nėštumo metu neturi neigiamos įtakos vaisiui. Rekomenduojama vartoti deguonį nėščiajai gimdymo metu, kai įtariamas vaisiaus distresas.

#### *Eksperto komentaras*

Bibliografinių duomenų apie svarbiausius deguonies saugumo aspektus pakanka. Deguonis yra saugus, vartojant teikiamomis indikacijomis.

## **4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS**

Farmakologinio budrumo ir rizikos valdymo sistemos kompanijoje įdiegtos ir veikia tinkamai.

## **4.6. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS**

Nuosavų klinikinių tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikia. Vaistinio preparato klinikinė dokumentacijos dalis grindžiama bibliografiniais duomenimis.

Kadangi nuo anksčiau registruoto referencinio vaistinio preparato registruojamas vaistinis preparatas iš esmės nesiskiria, papildomų klinikinių tyrimų (įskaitant veiksmingumo, dozės paieškos tyrimus) atlikti nereikia. Remiantis pateikta dokumentacija, galima daryti išvadą, kad vaistinio preparato *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* veiksmingumas yra žinomas.

Pareiškėjas teikia tokias vaistinio preparato vartojimo indikacijas.

#### *Deguonies terapija*

Neatsižvelgiant į ligos priežastį, ūminės arba lėtinės hipoksijos gydymas ir profilaktika.

Kaip šviežių dujų srauto dalis neįtautos ar intensyvosios terapijos metu.

Kaip propelentas vartojant vaistinius preparatus per srovinį purkštuvą.

Ūminio klasterinio galvos skausmo priepuolio gydymas.

#### *Hiperbarinė deguonies terapija*

Kesoninės (dekompresijos) ligos, kitos kilmės oro ar dujų embolijos ir apsinuodijimo anglies monoksidu gydymas.\*

\*Šis gydymo metodas itin rekomenduojamas šiems prisikvėpavusiems anglies monoksido pacientams: nėščiosioms, pacientams, kurie yra ar buvo praradę sąmonę, kuriems atsiranda neurologinių simptomų ir (ar) paveikiama širdies ir kraujagyslių sistema arba nustatoma sunki acidozė (nepaisant nustatytos COHb vertės).

Kaip papildomas gydymas sergant sunkia osteoradionekroze, klostridijų sukelta raumenų nekroze (dujine gangrena).

Teikiama indikacijų formuluotė iš esmės sutampa su referencinio vaistinio preparato indikacijomis.

#### *Eksperto komentaras*

Įvertinus klinikinėje apžvalgoje pateiktą informaciją, galima daryti išvadą, jog vaistinio preparato veiksmingumas yra žinomas ir nesiskiria nuo referencinio vaistinio preparato veiksmingumo.

## **4.7. RIZIKOS IR NAUDOS SANTYKIS**

#### **4.7.1. Apibendrinantis vertinimas**

Atsižvelgiant į byloje pateiktus duomenis, galima daryti išvadą, kad *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* yra veiksmingas ir saugus vaistinis preparatas, kurį galima vartoti, kaip alternatyvą referenciniam vaistiniam preparatui.

#### **4.7.2. Išvada**

Remiantis bylos duomenimis, vaistinio preparato *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* naudos ir rizikos santykis yra palankus.

### **4.10. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA**

Siūloma vaistinį preparatą *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* registruoti.

#### Terapinės indikacijos

##### *Deguonies terapija*

Ūminės arba lėtinės hipoksijos gydymas ir profilaktika neatsižvelgiant į ligos priežastį.

Šviežių dujų srauto sudedamoji dalis neįtakoja ar intensyviosios terapijos metu.

Per srovinį purkštuvą vartojamų vaistinių preparatų propelentas.

Ūminio klasterinio galvos skausmo priepuolio gydymas.

##### *Hiperbarinė deguonies terapija*

Kesoninės (dekompresijos) ligos, kitos kilmės oro ar dujų embolijos ir apsinuodijimo anglies monoksidu gydymas.\*

\*Šis gydymo metodas itin rekomenduojamas šiems prisikvėpavusiems anglies monoksido pacientams: nėščiosioms, pacientams, kurie yra ar buvo praradę sąmonę, kuriems atsiranda neurologinių simptomų ir (ar) paveikiama širdies ir kraujagyslių sistema arba nustatoma sunki acidozė (nepaisant nustatytos COHb vertės).

Sunkios osteoradionekrozės, klostridijų sukeltos raumenų nekrozės (dujinės gangrenos) papildomas gydymas.

### **4.11. REKOMENDUOJAMOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

#### **4.11.1. Vaistinio preparato klasifikacija**

Receptinis vaistinis preparatas.

#### **Apžvalga apie vaistinį preparatą**

Vaistinis preparatas *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* registruojamas pagal nacionalinę procedūrą. Vaistinio preparato registravimo paraiška pateikta pagal direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinis).

Referencinis vaistinis preparatas yra *Medicininis deguonis ELME MESSER GAAS 100 % suskystintosios medicininės dujos*, Lietuvoje pirmą kartą registruotas 1999 m., perregistruotas 2011 m.

.....

##### *Veikimo būdas ir sukeliamas poveikis*

Organizmo ląstelių mitochondrijų vidinėje membranoje deguonis dalyvauja ATP sintezėje, kaip elektronų akceptorius. Ūminės ar lėtinės hipoksijos atveju, skiriamas deguonis užtikrina tinkamą metabolizmą ląstelėse aerobinėmis sąlygomis. Gydant ūminį klasterinį galvos skausmą, deguonies veikimo mechanizmas nėra žinomas. Teigiamas hiperbarinės deguonies terapijos poveikis pagrindžiamas įvairiais ląsteliniiais veikimo mechanizmais: neovaskuliarizacijos aktyvinimu, skatinant kamieninių ląstelių diferenciaciją, įvairių molekulinį augimo faktorių sintezę ir aktyvinimu, neutrofilų-2 integrino adhezijos slopinimu, uždegiminių citokinų sintezės slopinimu ir kt. Tai gerina kraujotaką pažeistuose audiniuose ir greitina jų gijimą.

##### *Terapinės indikacijos*

### *Deguonies terapija*

Ūminės arba lėtinės hipoksijos gydymas ir profilaktika neatsižvelgiant į ligos priežastį.

Šviežių dujų srauto sudedamoji dalis nejautros ar intensyvosios terapijos metu.

Per srovinį purkštuvą vartojamų vaistinių preparatų propelentas.

Ūminio klasterinio galvos skausmo priepuolio gydymas.

### *Hiperbarinė deguonies terapija*

Kesoninės (dekompresijos) ligos, kitos kilmės oro ar dujų embolijos ir apsinuodijimo anglies monoksidu gydymas.\*

\*Šis gydymo metodas itin rekomenduojamas šiems prisikvėpavusiems anglies monoksido pacientams: nėsčiosioms, pacientams, kurie yra ar buvo praradę sąmonę, kuriems atsiranda neurologinių simptomų ir (ar) paveikiama širdies ir kraujagyslių sistema arba nustatoma sunki acidozė (nepaisant nustatytos COHb vertės).

Sunkios osteoradionekrozės, klostridijų sukeltos raumenų nekrozės (dujinės gangrenos) papildomas gydymas.

*Vartojimo metodas.* Vaistinis preparatas *BRELUX 100 % suskystintosios medicininės dujos* skiriamas įkvėpti.

*Išdavimo tvarka.* Receptinis vaistinis preparatas.