



**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA**  
**STATE AGENCY OF MEDICINES**

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un  
šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
(Factor VIII coagulationis humanus)**

**10-0495**

**Reģistrācijas apliecības turētājs: SIA "Baltijas  
Terapeitiskais Serviss", Latvija**

**PAR sagatavošanas datums: 2011. gada marts**

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10 a pants
Zāļu nosaukums	Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Aktīvā viela	Factor VIII coagulationis humanus
Zāļu forma, stiprums	Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai, 250 SV
Farmakoterapeitiskā grupa	hemostātisks līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	B02BD02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA Baltijas Terapeitiskais Serviss” Sēlpils 6, Rīga, LV1007, Latvija
Reģistrācijas numurs	10-0495
Procedūra pabeigta	01.10.2010

### 1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas SIA Baltijas Terapeitiskais Serviss”, Latvija zālēm *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai*. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 01.09.2010. līdz 30.09.2015.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm. Zāļu aktīvajai vielai cilvēka asins koagulācijas faktoram VIII ir pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Zāles *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* ir paredzēts izmantot asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A tipa hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu), šo līdzekli var lietot iegūta VIII faktora deficīta terapijai. A tipa hemofilija ir ar dzimumu saistīti iedzimti asinsreces traucējumi, kurus izraisa pazemināta VIII koagulācijas faktora koncentrācija, kuru rezultātā notiek spēcīga asiņošana – spontāni vai traumas rezultātā. Aizstājterapijas rezultātā plazmā palielinās VIII faktora koncentrācija, kas ļauj uz laiku kompensēt šī faktora deficītu un novērst asiņošanas tendenci.

Zāles nesatur farmakoloģiski efektīvu *fon Villebranda* faktora daudzumu un tādēļ nav indicētas *fon Villebranda* slimības gadījumā.

Devas lielums un aizstājterapijas ilgums ir atkarīgs no VIII faktora deficīta smaguma pakāpes, asiņošanas lokalizācijas un intensitātes, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa.

Nav paredzētas lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam.

*Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## 2. KVALITĀTES ASPEKTI

### Ievads

Viens flakons zāļu *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* satur 250 SV cilvēka asins koagulācijas faktoru VIII.

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir balts vai viegli iedzeltens higroskopisks liofilizāts vai salīpuša pulvera gabals. Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains sterils šķidrums. Palīgvielas pulvera flakonā ir saharoze, glicīns, bezūdens kalcija hlorīds, nātrija hlorīds; šķīdinātāja flakonā - ūdens injekcijām.

Zāļu *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* pulvera un šķīdinātāja flakoni ir ievietoti kartona kārbā ar ievades komplektu (pārneses adatu, šļirce, filtrs, vēnas punkcijas komplekts, tamponi).

**Atbilstība Labas ražošanas prakses (GMP) prasībām** Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. Zāļu valsts aģentūrā ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

### Aktīvā viela

Zāļu aktīvā viela cilvēka asins koagulācijas faktors VIII (*Factor VIII coagulationis humanus – SNN*) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā.

Cilvēka asins koagulācijas faktora VIII kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Aktīvās vielas ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

### Galaprodukts

Produkta zāļu forma pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un plaši lietotas zāļu ražošanā.

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu “Uzglabāt ledusskapī temperatūrā 2°C - 8°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma”.

### **Secinājumi**

*Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

## **3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās cilvēka koagulācijas faktora VIII īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu, lai reģistrētu plaši lietotas zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

### **Ne-klīniskā eksperta ziņojums**

Eksperta kopsavilkums/pārskats par aktīvās vielas cilvēka koagulācijas faktors VIII farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju. Tā veidošanā ir izmantotas 29 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1987. gada līdz 2006. gadam.

Kopsavilkumā ir analizētas cilvēka koagulācijas faktora VIII farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Secinājumos norādīts, ka preklīniskie drošības dati neatklāj īpašu risku cilvēkam.

### **Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums**

*Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi cilvēka koagulācijas faktoru VIII saturošie produkti. Zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt papildus nelabvēlīgu ietekmi uz vidi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

## **4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS**

### **Klīniskā eksperta ziņojums**

Cilvēka koagulācijas faktora VIII ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC

punktu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati, iepriekš veikto klīnisko pētījumu rezultāti par cilvēka koagulācijas faktora VIII farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošību un efektivitāti.

Eksperta kopsavilkumā/pārskatā ir aprakstītas aktīvās vielas cilvēka koagulācijas faktors VIII farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, lietošanas efektivitāte un drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 66 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1978. gada līdz 2005. gadam. Secinājumos norādīts, ka zāļu lietošanas ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lietojot atbilstoši ieteicamajām devām.

Pamatojoties uz minēto pētījumu rezultātiem/eksperta pārskatu un kopsavilkumu par klīnisko dokumentāciju/literatūras avotiem var secināt: nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai.

### **Farmakokinētika**

Intravenozi injicēta Cilvēka koagulācijas faktora VIII farmakokinētiskās īpašības ir koncentrācijas izmaiņas  $85 \pm 17\%$  un pusperiods  $12,6 \pm 4,1$  stundas. Metabolisma un eliminācijas laikā zāļu iedarbība ir līdzīga endogēnas plazmas sastāvdaļas iedarbībai.

### **Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte**

VIII faktora/fon Villebranda faktora komplekss sastāv no 2 molekulām (VIII faktora un fon Villebranda faktora), kuru fizioloģiskās funkcijas atšķiras. Pēc VIII faktora infūzijas hemofilijas slimniekam tas asinsrites sistēmā saistās ar fon Villebranda faktoru. Aktivētais VIII faktors iedarbojas kā aktivēta IX faktora kofaktors un paātrina X faktora pārvērtību par aktivētu X faktoru. Aktivētais X faktors protrombīnu pārvērš par trombīnu. Pēc tam trombīns fibrinogēnu pārvērš par fibrīnu un ir iespējama asins recekļa veidošanās.

*Zāļu Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* klīniskā efektivitāte ir pierādīta sekojošām indikācijām: „Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A tipa hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu); šīs zāles var lietot iegūta VIII faktora deficīta terapijai. Tās nesatur farmakoloģiski efektīvu fon Villebranda faktora daudzumu un tādējādi nav indicētas fon Villebranda slimības gadījumā”.

### **Klīniskais drošums**

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām. Ir iespējamās alerģijas tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Pēc šķīdināšanas zāļu šķīdums injekcijām satur 5,75 mg/ml (4,5 – 7 mg/ml) nātrija jonu. Tas ir jāievēro gadījumā, ja pacientam ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

Ražotājs ir izpildījis visas prasības, kas tiek izvirzītas asins produktu ražošanai, tomēr nav iespējams pilnīgi izslēgt infekciju izraisītāju pārneses risku ar asins produktu starpniecību. Pacienti ar A tipa hemofiliju ir iespējama VIII faktoru neitralizējošo antivielu (tā inhibitoru) veidošanās.

Mijiedarbība ar citām zālēm nav aprakstīta.

A tipa hemofiliju sievietēm novēro reti, pieredzes par VIII faktora lietošanu grūtniecības un zīdīšanas perioda laikā nav.

Zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc reģistrācijas periodā novēroja sekojošas blakusparādības – dažādas pakāpes paaugstinātas jutības reakcijas, anafilaktisko šoku, galvassāpes, tahikardiju, asinsspiediena pazemināšanos, angioneirotisko tūsku, sliktu dūšu, vemšanu, ādas apsārtumu, niezi, nātreni, locītavu sāpes, drudzi, nespēku, drebuļus, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā. Pacientiem ar A tipa hemofiliju, kam veidojas neitralizējošas antivielas, var būt nepietiekama klīniskās atbildes reakcija. Pārdozēšanas gadījumi nav aprakstīti.

### **Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)**

Cilvēka koagulācijas faktoram VIII kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēc reģistrācijas lietošanas pieredze. Cilvēka koagulācijas faktora VIII drošības profilu var uzskatīt par labi zināmu, un nav identificēti jauni produktam specifiski farmakovigilances aspekti, kuri nebūtu atspoguļoti apstiprinātajā zāļu aprakstā. Papildus riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami.

Iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

### **Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums**

Cilvēka koagulācijas faktors VIII ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta ES teritorijā. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 2011. gada 31.maijs. Zāļu *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* pārreģistrācija paredzēta 30.09.2015.

## **5. PRODUKTA INFORMĀCIJA**

### **Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija**

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

**Saprotamības tests / Konsultācijas** ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām. Iesniegtie testa rezultāti nav noformēti pilnībā atbilstoši prasībām, konsultāciju ar pacientu grupām rezultāti akceptēti ar nosacījumu, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam jānovērš trūkumi.

## **6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.**

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 2. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par SIA Baltijas Terapeitiskais Serviss” zālēm *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* klīnisko drošību un efektivitāti indikāciju gadījumā: „Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A tipa hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu); šo līdzekli var lietot iegūta VIII faktora deficīta terapijai. Šis līdzeklis nesatur farmakoloģiski efektīvu fon Villebranda faktora daudzumu un tādējādi nav indicēts fon Villebranda slimības gadījumā”.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17. janvāra Noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu ieguvuma/riska attiecības izvērtējums zālēm *Cilvēka koagulācijas faktora VIII 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

## SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude ( <i>quality review of documents</i> )