



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai
infūziju šķīduma pagatavošanai**
(Fludarabini phosphas)

11-0364

Reģistrācijas apliecības turētājs:

**AS Grindeks,
Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2012. gada janvāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Aktīvā viela	Fludarabini phosphas
Zāļu forma, stiprums	Pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai, 50 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	pretaudzēju līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	L01BB05
Iesniedzēja nosaukums un adrese	AS Grindeks, Latvija Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057
Reģistrācijas numurs	11-0364
Procedūra pabeigta	28.09.2011.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrācijas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību AS Grindeks, Latvija zālēm Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 28.09.2011. līdz 27.09.2016. gadam.

Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir recepšu zāles.

Zāles ar nosaukumu Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai nav reģistrētas citās ES valstīs.

Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts lietot sekojošām indikācijām: „Hroniskas B-šūnu limfoleikozes (HLL) terapija pacientiem ar pietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm. Pirmās rindas terapiju ar Fludarabine-Grindeks atļauts uzsākt tikai pacientiem ar progresējošu slimību III/IV stadijā pēc *Rai* klasifikācijas (atbilst C stadijai pēc *Binet* klasifikācijas), kā arī slimības I/II stadijā pēc *Rai* klasifikācijas (atbilst A/B stadijai pēc *Binet* klasifikācijas) gadījumos, kad pacientam ir slimības izraisīti simptomi vai slimība acīmredzami progresē”.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsauces (oriģinālajām) zālēm *Fludara 50 mg powder for solution for injection or infusion* (Fludara 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai), Genzyme Europe B.V., Nīderlande, kurām reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

Iesniegumā ģenēriskām zālēm izmanto atsauci uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsauces zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnīgu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmako-toksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var tikt reģistrētas pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Bioekvivalences pētījums šajā gadījumā nav nepieciešams, jo zāles ir parenterāli ievadāms šķīdums injekcijām vai infūzijām.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Ievads

Viens flakons Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg fludarabīna fosfāta. Zāles ir balts liofilizēts pulveris. Tās ir pieejamas 10 ml bezkrāsaina stikla flakonos (I klase) ar gumijas aizbāzni, alumīnija uznavu un noņemamu baltu polipropilēna vāciņu. Iepakojumā (kartona kastīte) ir 1 vai 5 flakoni.

Palīgvielas ir mannīts, nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) vai fosforskābe (pH pielāgošanai).

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 fludarabīna fosfāts (*Fludarabine - SNN*) ir zināma aktīvā viela, kas ir iekļauta Eiropas Farmakopejā. Fludarabīna fosfāta kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC nomenklatūra): 2-Fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

CAS No: 750607-67-9

Molekulārā formula: C₁₀H₁₃FNO₇P

Mol.masa: 365,2 g/mol

Apraksts: Balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, higroskopisks, vāji šķīst ūdenī.

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts (CEP – *Certificate of suitability*). Pievienota deklarācija, ka aktīvās vielas ražošanā netiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes produkti.

Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts atkārtotas pārbaudes laiks – 12 mēneši ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā no 2°C līdz 8°C, hermētiski noslēgtā iepakojumā, sargājot no gaismas”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un plaši lietotas zāļu ražošanā, to kvalitāte tiek pārbaudīta, lietojot Eiropas farmakopejā aprakstītās metodes.

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.

Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošajām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku pirms atvēršanas – 2 gadi, ar nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C”. Pierādīts, ka zāļu ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar ūdeni injekcijām, uzglabājot 25 °C temperatūrā, ir 8 stundas, bet, uzglabājot 5 °C temperatūrā – 7 dienas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Secinājumi

Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošajām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu aktīvās vielas fludarabīna fosfāta farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par fludarabīna fosfāta papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskajām, farmakokinētiskajām, toksikoloģiskajām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā tiek analizētas fludarabīna fosfāta farmakodinamiskās (antitumorozas aktivitātes profils, citotoksicitātes profils, efekti uz kaulu smadzenēm, T šūnu funkcijas modulēšana, efekti kombinācijā ar citām zālēm), farmakokinētiskās un toksikoloģiskās (hematoloģiskā toksicitāte – retikulocitopēnija, neitropēnija, limfocitopēnija un trombocitopēnija; aknu toksicitāte) īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta fludarabīna fosfāta lietošanas drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantota 31 zinātniska publikācija par laika periodu no 1980. gada līdz 2009. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Zāles Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzētas citu identisku zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nozīmīgi nepalielinās kopējo fludarabīna fosfāta apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams un novērtējums nav nepieciešams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Fludarabīna fosfāts ir labi zināma aktīvā viela ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 74 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1968.gada līdz 2009.gadam. Eksperts detalizēti apraksta fludarabīna farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju un klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta fludarabīna lietošanas efektivitāti B šūnu hroniskas limfocitozes monoterapijas un kombinētas terapijas ietvaros. Kopsavilkumā eksperts analizē fludarabīna lietošanas drošību: nevēlamās blakusparādības, teratogenitāti/ efektus grūtniecības un zīdīšanas periodā, pārdozēšanu.

Secinājumos eksperts norāda, ka fludarabīna efektivitāte ir pierādīta, fludarabīnam ir labvēlīga ieguvuma un riska attiecība un potenciāls risks sabiedrības veselībai nepastāv.

Farmakokinētika

Vēža slimniekiem pēc vienreizējas, 30 minūtes ilgas 25 mg/m² 2F-ara-A devas infūzijas 2F-ara-A vidējā maksimālā koncentrācija plazmā sasniedz 3,5-3,7 μM. Atbilstošās 2F-ara-A koncentrācijas pēc piektās devas norāda uz vidējas pakāpes akumulāciju – infūzijas beigās vidējā maksimālā koncentrācija ir 4,4-4,8 μM. 5 dienu terapijas shēmas gadījumā 2F-ara-A koncentrācija plazmā laika posmos starp maksimālajām

koncentrācijām pieauga aptuveni divas reizes. 2F-ara-A akumulāciju vairāku terapijas ciklu laikā ir iespējams izslēgt. Post-maksimālās koncentrācijas samazināšanās notiek trīs fāzēs, kur sākotnējā pusperioda ilgums ir aptuveni 5 minūtes, vidējā pusperioda ilgums ir 1-2 stundas, bet terminālais pusperiods ilgst aptuveni 20 stundas.

Dati par vidējo kopējo plazmas klīrensu un vidējo izkliedes tilpumu liecina par izteiktām atšķirībām starp dažādiem pacientiem. Palielinoties zāļu devai, 2F-ara-A koncentrācija plazmā, kā arī laukums zem plazmas koncentrācijas un laika attiecības līknes pieaug lineāri, kamēr pusperiodu ilgumi, plazmas klīrenss un izkliedes tilpumi neatkarīgi no devas lieluma nemainās, kas liecina par devas linearitāti.

2F-ara-A eliminācija galvenokārt notiek caur nierēm. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešams samazināt zāļu devu.

Rezultāti, kas iegūti *in vitro* pētījumos ar cilvēka plazmas proteīniem, nenorāda, ka 2F-ara-A izteikti saistītos ar proteīniem.

2F-ara-A tiek aktīvi transportēts leukēmiskajās šūnās. Maksimālā 2F-ara-ATF koncentrācija HLL slimnieku leukēmiskajos limfocītos ir konstatēta vidēji pēc 4 stundām un starp dažādiem pacientiem tā ievērojami atšķiras. Vidējā maksimālā vielas koncentrācija leukēmiskajās šūnās vienmēr ir augstāka par maksimālo 2F-ara-A koncentrāciju plazmā, kas norāda uz vielas akumulāciju mērķa struktūrās. 2F-ara-ATF eliminācija no mērķa šūnām noris ar 15 un 23 stundas ilgiem pusperiodiem.

Skaidra korelācija starp 2F-ara-A farmakokinētiku un terapijas efektivitāti vēža slimniekiem nav konstatēta. Fludarabīna fosfāta citotoksicitāte ir atkarīga no zāļu devas.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Fludarabīne-Grindeks satur fludarabīna fosfātu. Fludarabīna fosfāts ātri defosforilējas par 2F-ara-A, kas iekļūst šūnās un tur fosforilējas par aktīvu trifosfātu 2F-ara-ATF. Ir pierādīts, ka šis metabolīts inhibē ribonukleotīdu reduktāzi, DNS un ε polimerāzes, DNS primāzi un DNS ligāzi, tādējādi inhibējot DNS sintēzi. Turklāt novēro arī daļēju RNS II polimerāzes inhibīciju, kam seko proteīnu sintēzes nomākums, kas izpaužas kā šūnu augšanas kavēšana ar DNS sintēzes inhibīciju kā dominējošu faktoru. Turklāt pētījumos *in vitro* ir pierādīts, ka 2F-ara-A iedarbība uz HLL limfocītiem izraisa plašu DNS ķēdes fragmentāciju un apoptozi raksturīgu šūnu bojāeju.

Fludarabīne-Grindeks lietošana jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze ārstēšanā ar pretaudzēju līdzekļiem. Ieteicamā dienas deva pieaugušajiem ir 25 mg fludarabīna fosfāta/m² ķermeņa virsmas laukuma. Devu pēc atšķaidīšanas ievada tikai intravenozi 5 dienas pēc kārtas ik pēc 28 dienām. Optimālais terapijas ilgums nav precīzi noteikts. Tas ir atkarīgs no terapeitiskās efektivitātes un zāļu panesības. Fludarabīne-Grindeks ieteicams ievadīt, līdz panākta atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja remisija, parasti nepieciešami 6 cikli).

Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas fludarabīna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība.

Fludarabīna ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK punktu 10 (1) farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti atsauces zāļu klīnisko pētījumu dati, bioekvivalences/biopiejamības pētījumu dati, iepriekš veikto klīnisko

pētījumu rezultāti par fludarabīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošību un efektivitāti. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 46 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1990.gada līdz 2000.gadam.

Ilgstoša lietošana, pieredze un pētījumu dati apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Klīniskais drošums

Zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret fludarabīnu un/vai jebkuru no palīgvielām, pacienti ar nieru darbības traucējumiem un kreatinīna klīrensu zem 30 ml/min, pacienti ar nekompensētu hemolītisko anēmiju, grūtniecības un zīdīšanas periodā.

Pacientiem, kuri ārstēti ar fludarabīna fosfātu, ir iespējams smags kaulu smadzeņu funkcijas nomākums – mielosupresija.

Fludarabīna terapijas laikā vai pēc tās beigām ir aprakstītas dzīvībai bīstamas (dažkārt arī letālas) autoimūnas reakcijas.

Lietojot lielas (5-7 dienas pa 96 mg/m² dienā) zāļu devas, tika novērotas smagas neiroloģiskas reakcijas. Smagu toksisku ietekmi uz centrālo nervu sistēmu ieteikto devu robežās novēroja retāk.

Lielu audzēju gadījumā ir aprakstīts ar fludarabīna fosfāta terapiju saistīts audzēja šūnu sabrukšanas (līzes) sindroms.

Pacientiem, kuri ārstēti ar Fludarabine-Grindeks, pēc neapstarotu asiņu transfūzijas ir novērota ar transfūziju saistīta transplantāta atgrūšanas reakcija (pārlieto imūnkompetento limfocītu reakcija pret saimnieka organismu), kas var izraisīt pacienta nāvi.

Iespējama ādas vēža pasliktināšanās terapijas laikā vai arī pēc tās beigām, saņemti ziņojumi par jauniem ādas vēža gadījumiem.

Pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli, gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru bojājumu Fludarabine-Grindeks jālieto piesardzīgi.

Terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās beigām, ir jāizvairās no vakcinācijas ar dzīvju vīrusu vakcīnām. Grūtniecības laikā zāles lietot nedrīkst. Zāļu lietošanas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Plašāka informācija par fludarabīna klīniskās lietošanas drošumu ir sniegta zāļu aprakstā.

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

Fludarabīnam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tā 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
Fludarabīns ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ir noteikta 1994.gada 11.augusts. ZVA vienojoties ar RAĪ nākamais PADZ iesniegšanas datums noteikts 2012.gada 01.novembris.
Zāļu Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 2016.gada 27.septembrī.

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.

Zāļu Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai salasāmības tests ir veikts atbilstoši likumdošanas prasībām.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošajām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvās vielas *fludarabīna fosfāta* klīnisko drošību un efektivitāti reģistrēto indikāciju 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 AS Grindeks, Latvija zālēm Fludarabine-Grindeks 50 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
CEP	Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts (<i>Certificate of suitability</i>)
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>)
IUPAC	starptautiskā teorētiskās un praktiskās ķīmijas savienība (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
ICH	starptautiskā harmonizācijas konference (<i>The International Conference on Harmonization</i>)