



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

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma  
pagatavošanai**  
**Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma  
pagatavošanai**

(Oxaliplatinum)

11-0375

11-0374

**Reģistrācijas apliecības turētājs:**

**Cipla (UK) Ltd.,  
Lielbritānija**

**PNZ sagatavošanas datums: 2012. gada aprīlis**

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Aktīvā viela	Oxaliplatinum
Zāļu forma, stiprums	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, 50 mg un 100 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	onkoloģisks līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	L01XA03
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Cipla (UK) Ltd., The Old Post House, Heath Road , Weybridge , Surrey ,Post code –KT13 8TS, Lielbritānija
Reģistrācijas numurs	11-0375 11-0374
Procedūra pabeigta	26.10.2011.

### 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 piešķīrusi reģistrācijas apliecību Cipla (UK) Ltd., Lielbritānija zālēm Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 26.10.2011. līdz 25.10.2016. gadam.

Oxaliplatin Cipla pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai ir recepšu zāles.

Zāles ar nosaukumu Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai nav reģistrētas citās ES valstīs.

Zāles Oxaliplatin Cipla pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai kombinācijā ar 5-fluoruracilu (5-FU) un folīnskābi (FS) ir paredzēts lietot sekojošu indikāciju gadījumā:

- III stadijas (C stadijas pēc Djūka) resnās zarnas vēža adjuvantai terapijai pēc pilnīgas primārā audzēja rezekcijas,
- metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai.

Zāles nav paredzētas lietošanai bērniem.

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 Eloxatin 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, Sanofi-Aventis, Lielbritānija, kurām reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

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 Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg oksaliplatīna. Viens flakons Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai satur 100 mg oksaliplatīna. Zāles ir balts vai gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. 50 mg pulveris ir pieejams 10 ml stikla flakonos (I hidrolītiskā klase) ar brombutila elastomēra aizbāzni, 100 mg pulveris ir pieejams 20 ml stikla flakonos (I hidrolītiskā klase) ar brombutila elastomēra aizbāzni. Iepakojumā (kārbā) ir 1 flakons.

Palīgviela ir laktozes monohidrāts.

### 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 oksaliplatīns (*oxaliplatinum* - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas ir iekļauta Eiropas Farmakopejā. Oksaliplatīna kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

*Ķīmiskais nosaukums (IUPAC nomenklatūra): Cis-[(1R,2R)-1,2-cyclohexanidiamine-N,N'] [oxalate(2-)-O,O']platinum*

CAS No: 61825-94-3

*Molekulārā formula:* C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

*Mol.masa:* 397,29 g/mol

*Apraksts:* Balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, kas nedaudz 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 – 24 mēneši ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, tumšā un sausā vietā”.

### **Galaprodukts**

Produkta zāļu forma ir pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielas izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgviela ir plaši pazīstama un plaši lietota zāļu ražošanā, tās 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 5% glikozes šķīdumu, uzglabājot +2° - +8°C temperatūrā, ir 24 stundas, bet, uzglabājot +25 °C temperatūrā – 6 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

### **Secinājumi**

Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris 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 oksaliplatīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par oksaliplatīna 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.

### **Ne-klīniskā eksperta ziņojums**

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

Kopsavilkumā tiek analizētas oksaliplatīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ņemot vērā zāļu aktīvās vielas oksaliplatīna plašu lietošanu medicīnā, jauni/papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 14 zinātniskās publikācijas par periodu no 1998.gada līdz 2010. gadam.

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

Zāles Oxaliplatin Cipla pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzētas citu identisku zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nozīmīgi nepalielinās kopējo oksaliplatīna 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**

Oksaliplatīns 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.

### **Farmakokinētika**

2 stundu infūzijas beigās 15% ievadītā platīna atrodas sistēmiskajā asinsritē, bet pārējie 85% ātri sadalās pa audiem vai izdalās urīnā. Pacienta organismā notiek oksaliplatīna plaša biotransformācija, un neizmainītas zāles nav sastopamas plazmas ultrafiltrātā 2 stundu ilgas infūzijas beigās. Platīns tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu 48 stundu laikā pēc ievadīšanas. Līdz 5. dienai ~54% kopējās devas tiek izvadīta urīnā un <3% izkārnījumos.

### **Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte**

Oksaliplatīns ir pretaudzēju līdzeklis, kas pieder pie jaunas platīna savienojumu grupas, kurā platīna atoms ir savienots ar 1,2-diamīncikloheksānu (DACH) un oksalātu grupu. Pētījumi liecina, ka no oksaliplatīna biotransformēti ūdens atvasinājumi mijiedarbojas ar DNS, lai veidotu iekšējās un ārējās šķērsmolekulārās saites. Tā rezultātā tiek kavēta DNS sintēze, kas ir citotoksiskās un pretaudzēju iedarbības pamatā.

Zāļu lietošana jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze ārstēšanā ar pretaudzēju līdzekļiem. Ieteicamā Oxaliplatin-Cipla deva resnās zarnas vēža adjuvantai terapijai ir 85 mg/m<sup>2</sup> intravenozi, ko atkārto ik pēc 2 nedēļām 12 ciklus (6 mēnešus). Ieteicamā Oxaliplatin-Cipla deva metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai ir 85 mg/m<sup>2</sup> intravenozi, ko atkārto ik pēc 2 nedēļām, kamēr vērojama slimības progresēšana vai rodas nepieņemama toksicitāte. Oksaliplatīnu lieto pārsvarā kombinācijā ar shēmām, kuru pamatā ir pastāvīga 5-fluoruracila infūzija.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanu var sākt ar parastajām ieteicamajām devām.

### **Klīniskā eksperta ziņojums**

Oksaliplatīna 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 oksaliplatīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošību un efektivitāti. Šos datus ir apkopojis klīniskais

eksperts. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 13 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1999.gada līdz 2010.gadam.

### **Klīniskais drošums**

Zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret oksaliplatīnu vai palīgvielām, mielosupresiju, perifēro sensoro neiropātiju, ar smagiem nieru darbības traucējumiem un mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanu var uzsākt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska attiecības novērtēšanas.

Uzmanīgi jānovēro pacientus, kuriem anamnēzē ir alerģiska reakcija pret platīna savienojumiem.

Rūpīgi jākontrolē oksaliplatīna neiroloģiskā toksicitāte (dizestēzija, parestēzija). Iespējama atgriezeniskā mugurējās leikoencefalopātijas sindroma attīstība.

Pacientiem, kuri ārstēti ar oksaliplatīnu, var būt kuņģa un zarnu trakta toksicitātes, hematoloģiskās toksicitātes simptomi, neizskaidrojami respiratoru simptomi, aknu asinsvadu bojājums un genotoksiska ietekme. Oksaliplatīnu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, sievietēm reproduktīvajā periodā jālieto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi.

Pacienti jābrīdina par iespējamajām blakusparādībām un to ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības, lietojot to kombinācijā ar 5-fluoruracilu/folīnskābi (5-FU/FS), bija kuņģa-zarnu trakta (caureja, slikta dūša, vemšana un mukozīts), hematoloģiskas (neitropēnija, trombocitopēnija) un neiroloģiskas (akūta un devas kumulatīva perifēra sensora neiropātija).

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

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

Oksaliplatīnam 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**

Oksaliplatīns ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ir noteikta 1996.gada 12.aprīlis. DLP (datu apkopošanas datums) noteikts 2012.gada aprīlis. ZVA vienojoties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku nākamais PADZ iesniegšanas datums noteikts 2014.gada 01.novembris.

Zāļu Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 2016.gada 25.oktobrī.

## 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 Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris 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. sadaļas prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošajām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu aktīvās vielas *oksaliplatīna* 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 Cipla (UK) Ltd, Lielbritānija zālēm Oxaliplatin Cipla 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un Oxaliplatin Cipla 100 mg pulveris 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> )