



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols

(Glyceroli trinitras)

11-0434

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SIA "Briz", Latvija

PNZ sagatavošanas datums: 2012. gada aprīlis

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols
Aktīvā viela	Glyceroli trinitras
Zāļu forma, stiprums	Zemmēles aerosols, 0,4 mg/devā
Farmakoterapeitiskā grupa	Antiangināls līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C01DA02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Briz", Latvija
Procedūras numurs	11-0434
Procedūra pabeigta	17.11.2011.

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 "Briz", Latvija zālēm Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 17.11.2011. līdz 16.11.2016.

Zāles ar nosaukumu Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols nav reģistrētas citās ES valstīs.

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

Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosolu ir paredzēts lietot sekojošu indikāciju gadījumā:

- Stenokardijas lēkmes terapija (kupēšana) un īslaicīga profilakse (pirms provocējošo faktoru iedarbības);
- Akūtas sirds kreisā kambara mazspējas ārstēšana.

Zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols ir norādīta zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viena Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols dozēta deva satur 0,4 mg gliceriltrinitrāta.

Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols ir pieejams līdz 10 ml šķīduma (200 dozētas devas) polimēra pudelītē ar dozatoru, izsmidzinātāju un aizsargvāciņu. Pudelītes iepakotas kartona kastītēs kopā ar lietošanas instrukciju. Palīgviela ir etilspirts.

Atbilstība Labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Gliceriltrinitrāts (*Glyceroli trinitras* - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Gliceriltrinitrāta kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums: 1,2,3-propanetriol trinitrate

CAS No: 55-63-0

Molekulārā formula: C₃H₅N₃O₉

Mol. masa: 227,1 g/mol

Apraksts: Bezkrāsains, caurspīdīgs šķidrums ar saldu, dedzinošu garšu.

Aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (EDMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlīetas procedūras uzdevums ir atļaut vielas ražotāja konfidencialam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā. 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 atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts uzglabāšanas laiks 2 gadi ar nosacījumiem – “Uzglabāt temperatūrā 0° - 2° C, cieši noslēgtā iepakojumā, sargājot no gaismas”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir zemmēles aerosols, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielas izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgviela ir plaši pazīstama un ir aprakstīta Eiropas Farmakopejā.

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

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

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specififikācijai.

Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Sargāt no gaismas un uguns”.

Secinājumi

Zāļu Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās gliceriltrinitrāta īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 a 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 zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā ir aprakstīta gliceriltrinitrāta farmakodinamika un farmakokinētika. Izvērtējot akūtu toksicitāti – žurkām, lietojot gliceriltrinitrātu perorāli, LD₅₀ ir vidējo 840 mg/kg, pelēm LD₅₀ – 1100 mg/kg. Reproductivitātes pētījumos ar žurkām toksicitāte netika novērota, lietojot gliceriltrinitrātu līdz 38 mg/kg/dienā. Pētījumos ar žurkām, lietojot 363 mg/kg/dienā gliceriltrinitrāta tēviņiem un atbilstoši 434 mg/kg/dienā mātītēm, tika novērotas hepatocelulārās karcinomas un sēklinieku intersticiālo šūnu tumori. Pētījumos ar žurkām un suņiem netika iegūti dati par genotoksicitāti, taču *in vitro* tika novērotas gliceriltrinitrāta izraisītas mutācijas. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 38 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika posmu no 1944.gada līdz 1994.gadam.

Secinājumos eksperts norāda, ka pamatojoties uz literatūras datiem, gliceriltrinitrāta zemmēles aerosola lietošana ir droša, ievērojot lietošanas indikācijas, kontraindikācijas un brīdinājumus, tam piemīt zems akūtas un hroniskas toksicitātes risks.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi gliceriltrinitrātu 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

Zāļu Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols aktīvā viela ir gliceriltrinitrāts (*Glyceroli trinitras* - SNN).

Farmakokinētika

Pēc gliceriltrinitrāta lietošanas zem mēles tas tiek ātri un pilnībā absorbēts mutes dobumā, tā biopieejamība ir 100 %. Maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 4 minūšu laikā. 60 % saistās ar plazmas olbaltumvielām. Pēc gliceriltrinitrāta lietošanas zem mēles tā eliminācijas pusperiods ir 2,5 – 4,4 minūtes. Asinsritē nonākušais gliceriltrinitrāts cieši saistās ar eritrocītiem un uzkrājas asinsvadu sienīnās. Galvenais gliceriltrinitrāta izvadīšanas ceļš ir tā izdalīšanās caur nierēm metabolītu veidā.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Zāļu aktīvā viela ir gliceriltrinitrāts ir gludās muskulatūras relaksants, kam piemīt venodilatējošs, arteriolodilatējošs un koronarolītiskais efekts. Šo triju efektu rezultātā tiek samazināts sirds darbs un skābekļa patēriņš, kas ir nepieciešams stenokardijas ārstēšanā un īslaicīgā profilaksē (lietošanai 5 – 10 minūtes pirms stenokardiju provocējošo faktoru iedarbības). Zāļu darbība sākas 1 – 3 minūšu laikā pēc to absorbcijas un ilgst vidēji 20 – 30 minūtes.

Klīniskā eksperta ziņojums

Aktīvo vielu ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK punktu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir iesniegti zinātniskās literatūras dati. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts.

Kopsavilkumā eksperts apraksta gliceriltrinitrāta farmakodinamiskās (efektus uz koronārajiem un perifērajiem asinsvadiem, trombocītu agregācijas inhibēšanu) un farmakokinētiskās īpašības. Zāļu aktīvās vielas darbības efektivitāti zāļu aprakstā minēto indikāciju gadījumā eksperts pamato ar bibliogrāfiskiem klīnisko pētījumu datiem. Eksperts analizē zāļu lietošanas drošību – brīdinājumus, iespējamo mijiedarbību ar citām zālēm un alkoholu, klīnisko toksicitāti, nevēlamās blakusparādības.

Secinājumos eksperts norāda, ka, pamatojoties uz literatūras datiem, gliceriltrinitrāta zemmēles aerosola lietošana ir droša un efektīva (pozitīva ieguvuma un riska attiecība), ievērojot lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un brīdinājumus, tam piemīt zems akūtas un hroniskas toksicitātes risks.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 29 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika posmu no 1963. gada līdz 2000. gadam.

Klīniskais drošums

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Zāles ir kontrindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, hipotensijas un hipovolēmijas gadījumā, kā arī hipertrofiskās kardiomiopātijas, aortas un mitrālā vārstuļa stenozes, konstriktīvā perikardīta, sirds tamponādes, izteiktas anēmijas, slēgtā kakta glaukomas gadījumā. Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar erekciju stimulējošām zālēm (vardenafilu, tadalafilu, sildenafilu), jo šāda kombinācija var izraisīt izteiktu hipotensiju.

Zāļu lietošana grūtniecības un zīdīšanas laikā ir pieļaujama tikai absolūtu indikāciju gadījumā, izvērtējot riska un ieguvuma attiecību. Zāles piesardzīgi jālieto vairogdziedzera hipofunkcijas, smagas aknu un/vai nieru mazspējas, hipotermijas, hipoksēmijas gadījumā.

Praksē visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība ir gliceriltrinitrāta izraisītas galvassāpes un hipotensija.

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

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

Gliceriltrinitrāts ir plaši lietota aktīvā viela, kuru saturošās zāles tiek izplatīta ES teritorijā. Harmonizētā Eiropas dzimšanas diena nav noteikta. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 28.08.2012. Zāļu Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols pārreģistrācija paredzēta 16.11.2016.

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. Konsultācijas ar pacientu grupām ir veiktas atbilstoši minētajām prasībām.

5. 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 „Briz” zālēm Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols klīnisko drošību un efektivitāti zāļu aprakstā norādīto indikācijas gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst QRD un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām un 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 ir atzīts kā pozitīvs, zāles Nitrospray 0,4 mg/devā zemmēles aerosols ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
EDMF/ASMF	Aktīvās vielas pamatlieta
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>)
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference (<i>International Conference on Harmonisation</i>)