



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

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100%**  
**medicīniskā gāze, sašķidrīnāta**  
**(Dinitrogenii oxidum)**

12-0123

**Reģistrācijas apliecības turētājs:**

**SIA "Elme Messer-L", Latvija**

**PAR sagatavošanas datums: 2012. gada oktobris**

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Pilns iesniegums. Dir.2001/83/EK 8(3) pants.
Zāļu nosaukums	Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta
Aktīvā viela	Dinitrogenii oxidum
Zāļu forma, stiprums	Medicīniska gāze, sašķidrināta, 100%
Farmakoterapeitiskā grupa	inhalācijas narkozes līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N01AX13
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Elme Messer-L", Latvija, Aplokciema iela 3, Rīga, LV-1034
Reģistrācijas numurs	12-0123
Procedūra pabeigta	25.04.2012

### 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 „Elme Messer-L”, Latvija zālēm *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta*.

Reģistrācijas apliecība ir derīga no 25.04.2012. līdz 24.04.2017. gadam.

Medicīniskais slāpekļa oksiduls ir zāles, kurām piemērojams ieraksts stacionārās ārstniecības iestādes medicīniskajā dokumentācijā (izsniegšanas kārtība Pr.II stac.).

Medicīniskais slāpekļa oksiduls paredzēts vispārējās anestēzijas lietošanai un uzturēšanai savienojumā ar citiem anestēzijas līdzekļiem (ieelpošanai vai intravenozi). Savienojumā ar skābekli tiek pielietots, lai sasniegtu pretsāpju efektu ne sevišķi dziļas anestēzijas gadījumā, bez samaņas zaudēšanas (perinatālā anestēzija).

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

Zālēm *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta*, reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

Zāļu reģistrācijas pieteikums satur administratīvo informāciju, pilnīgus kvalitātes datus, ne-klīniskos un klīniskos datus, kas pamatojas uz paša iesniedzēja veiktiem testiem un pētījumiem, kā arī uz bibliogrāfiskas literatūras apskatu, kas aizvieto/papildina noteiktus testus vai pētījumus, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem.

## 2. KVALITĀTES ASPEKTI

### Ievads

Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta pieejams metāla balonos ar tilpumu 10 un 40 litri. Tērauda 10 l gāzes balons, piepildīts ar 7,0 kg, satur aptuveni 3 760 litrus gāzes, ar noslēdzamo ventili ar drošības lūzuma disku 190 bar.

Tērauda 40 litri gāzes balons, piepildīts ar 30 kg, satur aptuveni 16 140 litrus gāzes, ar noslēdzamo ventili ar drošības lūzuma disku 190 bar. Baloni ir nokrāsoti baltā krāsā ar gaiši zilās krāsas augšdaļu.

### 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

Aktīvā viela ir slāpekļa oksiduls 100%.

Slāpekļa oksiduls (*Dinitrogenii oxidum* – SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas farmakopejā. Slāpekļa oksidula kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

*Ķīmiskais nosaukums:* slāpekļa oksīds

*CAS No:* 10024-97-2

*Molekulārā formula:* N<sub>2</sub>O

*Mol.masa:* 44,01

*Apraksts:* bezkrāsaina gāze

Aktīvo vielu ražo viena farmaceitiskā firma. Iesniegta pilna aktīvās vielas kvalitātes dokumentācijā, t.sk. gatavā produkta ražotāja kvalificētās personas deklarācija par aktīvās vielas ražotāja atbilstību Labas ražošanas prakses (GMP) 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 atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem par aktīvās vielas stabilitāti, noteiktais atkārtotas pārbaudes termiņš ir 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt labi vēdināmā telpā, tālu no siltuma avotiem, degošām gāzēm un viegli uzliesmojošiem priekšmetiem. Sargāt no uzkarsēšanas”. Baloni jāglabā vertukālā stāvoklī un jāsargā no apgāšanās.

### Galaprodukts

Produkta zāļu forma medicīniskā gāze, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

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 esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 3 gadi, ar nosacījumu „Uzglabāt labi vēdināmā telpā, tālu no siltuma avotiem, degošām gāzēm un viegli uzliesmojošiem priekšmetiem. Sargāt no uzkarsēšanas”. Baloni jāglabā vertukālā stāvoklī un jāsargā no apgāšanās.

### **Secinājumi**

Medicīniskā slāpekļa oksidula ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

Informācija par aktīvās vielas un galaprodukta ražošanu un kontroli ir izklāstīta atbilstoši prasībām. Produktam nozīmīgu kvalitāti raksturojošu testu rezultāti uzrāda pieņemamu konsekvenci un vienmērīgumu, kas ļauj secināt, ka zāļu klīniskā darbība būs pietiekama un vienmērīga.

### **3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

Ir iesniegti neklīniskie zāļu aktīvās vielas slāpekļa oksidula farmakoloģiskie, farmakokinētiskie un toksikoloģiskie pētījumi un literatūras apskats. Iesniegts eksperta kopsavilkums/pārskats par neklīnisko un klīnisko dokumentāciju.

#### **Ne-klīniskā eksperta ziņojums**

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā tiek analizētas aktīvo vielu slāpekļa oksidula farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos pierādīta slāpekļa oksidula lietošanas drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantota 21 zinātniskā publikācija par laika periodu no 1985. līdz 2005. gadam.

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

Ir zināms, ka slāpekļa oksiduls iedarbojas uz ozona slāni, veicinot „siltumnīcas efekta” veidošanos. Slāpekļa oksiduls vidē veidojas gan cilvēka darbības rezultātā, gan dabīgā veidā. Dabīgā N<sub>2</sub>O kopējais daudzums sastāda apmēram 60% no visa slāpekļa oksidula apjoma. Ievērojot indikācijas, reģistrējamo zāļu *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta*, lietošana ir īslaicīga un gāzes nokļūšana apkārtējā vidē ļoti ierobežota, šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo slāpekļa oksidula apjomu, kas nonāk apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā.

### **4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS**

Slāpekļa oksidula indikācijas ir labi zināmas un pierādītas klīniskajā praksē.

### **Klīniskā eksperta ziņojums**

Iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas satur informāciju par *Dinitrogenii oxidum*, sašķidrinātas inhalācijas gāzes farmakodinamiku un farmakokinētiku, efektivitāti un drošību, tam pievienots saraksts ar 27 publikācijām par laika periodu no 1978. līdz 2005. gadam.

### Secinājumi

Pamatojoties uz pārskatu par zāļu klīnisko dokumentāciju var secināt, ka zāļu Dinitrogenii oxidum, sašķidrinātas inhalācijas gāzes drošības profils ir saglabājies labvēlīgs.

### **Klīniskā efektivitāte**

Aktīvās vielas slāpekļa oksidula klīniskā efektivitāte ir pētīta un labi zināma. Slāpekļa oksiduls anestēzijai tiek plaši lietots jau vairāk kā 10 gadus un ir reģistrēts arī citās Eiropas valstīs.

### **Klīniskais drošums**

Zāles nedrīkst lietot paaugstinātas jutības gadījumā pret slāpekļa oksidulu. Nav ieteicama lietošana grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī. Pēc anestēzijas ar slāpekļa oksidulu pacients nedrīkst vadīt transporta līdzekli un apkalpot mašīnas.

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

Slāpekļa oksidulam kā aktīvai vielai ir ilga 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.

### **Farmakokinētika**

Slāpekļa oksidula daudzums, kas nonāk audos, ir atkarīgs no audu piesātināšanās ar asinīm. Slāpekļa oksiduls neietekmē vielu maiņu. Gāze neizmainītā veidā tiek izdalīta pārsvarā caur plaušām, nelielā daudzumā caur ādu un zarnu traktu.

### **Farmakodinamika**

Slāpekļa oksiduls atkarībā no devas izraisa pārejošu sāpju uztveres zaudējumu un veģetatīvo refleksu nomākumu. Ja koncentrācija elpojamā maisījumā ir lielākā par 80%, iespējams samaņas zudums ar refleksu zudumu un negatīvu inotropu darbību. Iespējama hipoksija.

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

Slāpekļa oksiduls ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena nav noteikta. PADZ iesniegšanas datums ir 2011. gada 30. oktobris. Zāļu pārreģistrācija paredzēta 2017. gada 24. aprīlī.

## 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 *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta*, saprotamības tests ir veikts atbilstoši likumdošanas prasībām.

Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

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

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par SIA „Elme Messer-L”, Latvija, zālēm *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta* pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni.

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, labuma/riska attiecības izvērtējums SIA „Elme Messer-L”, Latvija zālēm *Medicīniskais slāpekļa oksiduls Elme Messer L 100% medicīniskā gāze, sašķidrināta* 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> )
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference ( <i>International Conference on Harmonisation</i> )
ZVA	Zāļu valsts aģentūra