



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija,
pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai**

(Phospholipida ex pulmonibus bovinum)

Reģ.Nr 13-0194

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

ABC Farma UAB,
Lietuva

PAR sagatavošanas datums: 2014.gada marts

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai
Aktīvā viela	Phospholipida ex pulmonibus bovinum
Zāļu forma, stiprums	Endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai, 45 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	plaušu surfaktants
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R07AA02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	ABC Farma UAB, K. Donelaičio g. 62/53, Kaunas, LT-44248, Lietuva
Procedūras numurs	13-0194
Procedūra pabeigta	25.09.2013

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrācijas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas ABC Farma UAB, Lietuva, zālēm Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 25.09.2013 līdz 24.09.2018.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Aktīvajai vielai (fosfolipīdu frakcija no liellopu plaušām *Phospholipida ex pulmonibus bovinum*) - virsmas aktīvajiem fosfolipīdiem (dabiskais surfaktants) ir sena medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Zāles ar šo reģistrācijas apliecības īpašnieku nav reģistrētas citās valstīs. Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

Zāļu raksturojums

Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai ir recepšu zāles.

Zāles paredzētas profilaktiskai lietošanai priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem ar augstu respiratorā distresa sindroma (RDS) risku.

Alveofact pulvera terapiju lieto *tikai endotraheopulmonāras instilācijas veidā*.
Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Zāļu aktīvā viela ir fosfolipīdu frakcija no liellopu plaušām *Phospholipida ex pulmonibus bovinum* (surfaktants).

Viens 54 mg flakons satur 50,76–60,00 mg fosfolipīdu frakcijas (pulvera veidā) no liellopu plaušām, kas atbilst attiecīgi 66 µmol vai 54 mg lielam kopējam fosfolipīdu saturam liofilizēta pulvera veidā.

Viens 108 mg flakons satur 101,52–120,00 mg fosfolipīdu frakcijas (pulvera veidā) no liellopu plaušām, kas atbilst attiecīgi 132 µmol vai 108 mg lielam kopējam fosfolipīdu saturam liofilizēta pulvera veidā.

Zāles pieejamas iepakojumos, kas satur 1 flakonu, kurā ir 54 mg pulvera, 1 šļirci ar 1,2 ml šķīdinātāja, 1 kanili, 1 flakona adapteri un/vai 1 flakonu, kurā ir 108 mg pulvera, 1 šļirci ar 2,4 ml šķīdinātāja, 1 kanili, 1 flakona adapteri.

Šļirce ar 1,2 ml vai 2,4 ml šķīdinātāja satur nātrija hlorīdu, nātrija hidrogēnkarbonātu, ūdeni injekcijām.

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.

II.2 Aktīvā viela

Zāļu aktīvā viela ir fosfolipīdu frakcija no liellopu plaušām (surfaktants). Tā nav iekļauta Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Aktīvā viela ir iedzeltens līdz dzeltens amorfs higroskopisks pulveris. Ūdens šķīdumos veido suspensiju – lipīdu pūslīšu koloidālo dispersiju.

Plaušu surfaktants ir dabīgs komplekss, kas sastāv no fosfolipīdu maisījuma (apm. 90 %), brīvā holesterīna, brīvām taukskābēm, neitrāliem lipīdiem, proteīna un kalcija. Fosfolipīdu frakcija satur galvenokārt fosfatidilholīnu (lecitīnu) (apm. 80 %) un fosfatidilglicerīnu (apm. 11 %).

Aktīvās vielas kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs raksturots ar bioķīmiskajiem un fizikālajiem rādītājiem, hromatogrāfijas un elektroforēzes metodēm.

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

Aktīvās vielas stabilitātes pētījumi veikti saskaņā ar spēkā esošajām prasībām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato aktīvās vielas kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 24 mēnešus. Uzglabāšanas nosacījumi: uzglabāt 5 °C ± 3 °C temperatūrā.

II.3 Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas 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 esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 3 gadi, ar nosacījumiem „Pulveri un šķīdinātāju uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Nesasaldēt pulveri, šķīdinātāju vai pagatavoto suspensiju.”. Pagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumi ir sekojoši: „Pagatavoto suspensiju var uzglabāt līdz sešām stundām līdz 25°C temperatūrā vai līdz 24 stundām 2–8°C temperatūrā (ledusskapī). Tādā gadījumā pirms lietošanas flakons un šļirce viegli jāsakrata.”

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm.

Surfaktanta farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par tā drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 10 a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Neklīniskā eksperta ziņojums

Slēdzienu bez datējuma par zāļu Alveofact 45 mg/ml suspensiju endotraheopulmonālai instilācijai neklīnisko dokumentāciju devuši eksperti Werner Muhle un Claudia Hoffmann. Kopsavilkumā izmantoti 146 literatūras avoti ar eksperimentu *in vitro* un pētījumu *in vivo* aprakstiem un literatūras datiem. Literatūras avoti aptver laika periodu no 1980. līdz 2006. gadam.

Eksperti izanalizējuši Alveofact farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, drošumu un iespējamo toksicitāti pēc minētajiem avotiem. Eksperti secina pēc pētījumiem ar dzīvniekiem, ka Alveofact spēj novērst smagas komplikācijas priekšlaikus dzimušiem – samazināto asiņu oksigenāciju, hialīno membrānu veidošanos, alveolu kollapsu. Akcentēta dabīgā surfaktanta efektivitāte, jo tas satur SP-B un SP-C fosfolipīdu preparātos. Toksiski simptomi nav novēroti – ne vispārēji, ne saistībā ar plaušām. Tāpat Alveofact neklīniskie pētījumi uzrāda, ka nav iespējama ne genotoksicitāte ne karcinogenitāte, jo preparāts nesatur DNS.

Pamatojoties uz minēto ekspertu pārskatu par neklīnisko dokumentāciju var secināt, ka Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonāla instilācija priekšlaikus dzimušiem spēj mazināt respiratorā distresa risku, tādejādi novēršot arī turpmākas veselības problēmas.

Secinājumi

Ekspertu kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (VRN)

Zāles Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi virsmas aktīvos fosfolipīdus 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. Ir iesniegta deklarācija, ka zāles nesatur ģenētiski modificētus organismus.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

IV.2 Farmakokinētika

Ņemot vērā virsmas aktīvo fosfolipīdu labi zināmās farmakokinētiskās īpašības un ilgo klīnisko pieredzi, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Pēc radioloģiski marķēta Alveofact (ar 14-C lecitīnu) endotraheālas ievadīšanas un izkļiedēšanās pa visu virsmu maksimālo radioaktivitāti (2,5 – 5%) no kopējās devas pieaugušo trušu asinīs konstatēja pēc 7 – 24 stundām.

Pieaugušām žurkām un arī trušiem radioaktivitāti varēja konstatēt visā organismā, un tā uzkrājās aknās, nierēs un virsnieru dziedzeros. Tika aprēķināts, ka eliminācijas pusperiods no asinīm ir 70 stundas. Lielāko daļu radioaktivitātes varēja konstatēt 7 stundas pēc lietošanas plaušās (žurkām), bet tās paliekas bija konstatējamas arī aknās, nierēs un virsnieru dziedzeros. Radioaktivitāte plaušās bija konstatējama arī pēc 7 dienām. Var lēst, ka fosfatētā glicerīna eliminācijas pusperiods priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, kuri ārstēti ar Alveofact, varētu būt 43+/-11 stundas.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Farmakoterapeitiskā grupa: saistīties spējīgi virsmas aktīvie fosfolipīdi (dabiskais surfaktants).

ATĶkods: R07AA02.

Alveofact izraisa no devas atkarīgu plaušu mehānismu un gāzu apmaiņas uzlabojumu nenobriedušiem trušu un aitu augļiem.

Alveofact endotraheāla ievadīšana dzīvniekiem ar nobriedušām plaušām izraisa atgriezenisku respiratorās funkcijas pasliktinājumu, kas vienas nedēļas laikā atjaunojas līdz normālam stāvoklim.

Labvēlīga ietekme uz plaušu elastīgumu un gāzu apmaiņu nenobriedušiem, priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem ar respiratorā distresa sindromu ir paredzama, pateicoties alveolu atvēršanai un stabilizēšanai.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas virsmas aktīvo fosfolipīdu farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošums.

Klīnisko pētījumu apkopojumu bez datējuma par Alveofact devuši eksperti Werner Muhle un Claudia Hoffmann. Kopsavilkumā izmantoti 229 literatūras avoti, kas aptver laika periodu no 1973. līdz 2007. gadam, analizēti klīniskie pētījumi un literatūras apkopojumi.

Klīniskā eksperta ziņojumā ir norāde, ka zāles ir reģistrētas Vācijā, citās Eiropas Savienības valstīs.

Klīniskā efektivitāte – 32 pētījumi, pacientu skaits virs 19000, jaundzimušie, vecumā no 25 gestācijas nedēļām. Vērtētas surfaktanta zāļu devas, tā agrīna lietošana, no citiem dzīvniekiem iegūts surfaktants, sintētiskais surfaktants. Rezultātā diskusijā atbalstīta dabīgā surfaktanta (Alveofact) agrīna lietošana.

Klīniskais drošums – placebo-kontrolēto pētījumu skaits 14, 1113 pacienti saņēmuši surfaktantu, 1017 saņēmuši placebo (vai bez terapijas). Secinājums – surfaktanta lietošana priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem nesaistās ne ar īstermiņa, ne ilgtermiņa riska faktoriem.

Ekspertu secinājums: Alveofact ir ilgstoši lietots medicīniskas zāles RDS profilaksei neiznēsātiem jaundzimušajiem. Terapeitiskais efekts ievērojami pārsniedz iespējamo risku,

saistībā ar eksogēna, no liellopu plaušām ar lavāžas metodi iegūta surfaktanta Alveofact lietošanu.

Secinājumi

Pamatojoties uz ekspertu pārskatu par klīnisko dokumentāciju/literatūras avotiem var secināt, ka, lietojot RDS profilaksē priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonālai instilācijai nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām. Līdz šim nav pilnībā noskaidrots ar Alveofact terapiju saistītais gūvums un risks attiecībā iedzimtām infekcijām priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem. Ja ir aizdomas par iedzimtu pneimoniju, akūtā efektivitāte var būt samazināta. Plaušu funkcija var pasliktināties arī vienlaicīgas plaušu hipoplāzijas gadījumā (ilgstošs oligohidramnijs apvalku plīsuma vai iedzimtu nieru darbības traucējumu dēļ).

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Aktīvajai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tā drošuma 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.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām ir veikts.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83EK 59(3) un 61(1) pantu 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*.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai pierāda

pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai aktīvās vielas 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, labuma/riska attiecības izvērtējums **ABC Farma UAB, Lietuva, zālēm Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

Zāļu Alveofact 45 mg/ml endotraheopulmonārā instilācija, pulveris un šķīdinātājs suspensijas pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 24.09.2018.