



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju
šķīduma pagatavošanai
(*Pantoprazolum*)**

Reģ. Nr. 18-0065

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
Unifarma, SIA, Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2018. gada marts

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Aktīvā viela	Pantoprazolum
Zāļu forma, stiprums	Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām); 40 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Zāles čūlas un gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšanai; protona sūkņa inhibitori
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	A02BC02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Unifarma, SIA, Vangažu 23, Rīga, LV-1024, Latvija
Procedūras numurs	18-0065
Procedūra pabeigta	16.03.2018.

I. IEVADS

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10(1) pants: *iesniegums ģenēriskām zālēm*.

Atsauces zāles, kas reģistrētas Eiropas Savienībā ne mazāk kā 10 gadus, ir kompānijas **Takeda GmbH** zāles **Protium I.V. pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai**, kas reģistrētas ES kopš 1998. gada 20. marta.

Reģistrācijas iesniegums balstās uz pierādījumu par būtisko līdzību starp ģenēriskām zālēm Pantoprazole Unifarma un atsauces zālēm Protium I.V. powder for solution for injection, kas reģistrētas Lielbritānijā.

Zāļu raksturojums

Farmakoterapeitiskā grupa (ATĶ kods-i): zāles čūlas un gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšanai, protonu sūkņa inhibitori, ATĶ kods- A02BC02.

Terapeitiskās indikācijas:

Refluksa ezofagīts.

Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla.

Zolindžera-Elisona sindroms un citi patoloģiski hipersekrēcijas stāvokļi.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Aktīvā viela ir pantoprazols.

Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir i/v lietojams līdzeklis ar skābes izdalīšanos saistītu kuņģa un zarnu slimību ārstēšanai.

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.

II.2 Aktīvā viela

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir pantoprazols, lietots nātrijs sāls seskvihidrāta veidā.

Aktīvā viela ir aprakstīta Eiropas farmakopejā, monogrāfija Nr. 2296. Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Pantoprazola kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti pantoprazola nātrijs sāls seskvihidrāta 6 sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Aktīvā viela – pantoprazols.

Ražošanas procesa laikā tiek izmantotas palīgvielas slāpekļis un ūdens injekcijām, bet tās nav gatavajā produktā.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas izstrādes mērķis bija radīt ģenērisku produktu, kurš būtu farmaceitiski ekvivalents un bioekvivalents atsauces zālēm.

Galprodukta zāļu formas izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un pamatota un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Zāļu formas sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir pantoprazols, izmantots nātrijs sāls seskvihidrāta veidā. Ir aprakstītas aktīvās vielas īpašības (izskats, šķīdība, šķīduma pH, polimorfisms, daļiņu lieluma sadalījums), farmakokinētika un darbības mehānisms, kā arī izvērtēta tās atbilstība konkrētajai zāļu formai.

P.3 Ražošana

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina procesa kvalitāti, stabilitāti un atkārtojamību.

P.4 Palīgvielu kontrole

Abas galaprodukta ražošanas procesā izmantotās palīgvielas ir aprakstītas Eiropas farmakopejā, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, lietojot farmakopejas metodes.

P.5 Galaprodukta kontrole

Visas galaprodukta izlaides sērijas tiek kontrolētas atbilstoši kvalitātes specifikācijai.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Galaprodukta kvalitātes kontrolei izmantotas farmakopejas analītiskās metodes, kā arī firmas metodes, kuras izstrādātas uz adaptēto farmakopejas standarta metožu bāzes. Analītisko metožu apraksti ir iekļauti dokumentācijā. Dokumentācijai ir pievienoti galaprodukta 6 izlaides sēriju (pa 3 sērijām no abiem iespējamiem izlaides sērijas lielumiem) analīzes sertifikāti, kuri apstiprina zāļu kvalitātes atbilstību to specifikācijai.

P.7 Iepakojums

12 ml, bezkrāsains stikla flakons (I klases), kas noslēgts ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Flakons satur 40 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojuma lielumi: 1 un 5 flakoni.

Ir pievienotas primārā iepakojuma sastāvdaļu, t. i. stikla flakonu, gumijas aizbāžņu un alumīnija vāciņu kvalitātes specifikācijas, papildinātas ar izmantoto analīzes metožu aprakstiem, kā arī analīzes sertifikātu paraugi. Informāciju par zāļu primāro iepakojumu papildina arī tā ražotāju iesniegtie tehniskie dati – tehniskie zīmējumi, kvalitātes specifikācijas, sertifikāti par atbilstību ISO 9001:2008 standartiem.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.8 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks 3 gadi, kā arī sekojoši uzglabāšanas nosacījumi: uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izšķīdināšanas vai izšķīdināšanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 12 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja zāles nelieto uzreiz, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Kvalitātes dokumentācija ir apmierinoša un atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām. Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas pantoprazola farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā šīs zāles ir ģenēriskas zāles, kas būtiski līdzīgas Eiropas Savienībā (ES) jau reģistrētām zālēm Protium I.V. pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai, saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Iesniegums reģistrācijai pamatojas uz jau publicētajiem neklīniskajiem datiem un ir akceptējams.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts neklīniskā eksperta pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2016. gada 4. jūliju. Ekspertam ir atbilstoša profesionālā kvalifikācija. Eksperta kopsavilkums balstās uz literatūras avotiem par laika periodu no 1981. līdz 2016. gadam. Dokumentācijā ir iesniegtas 26 zinātnisko publikāciju kopijas. Eksperts apkopojums par preklīnisko farmakoloģiju, farmakokinētiku, kā arī toksikoloģiju ir akceptējams.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)

Tā kā Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir ģenēriskas zāles, kas paredzētas citu pantoprazolu saturošu zāļu aizvietošanai, nav paredzama palielināta ietekme uz vidi. Nav iesniegts vides riska novērtējums, kas ir akceptējams un saskaņā ar vadlīniju *EMA/CHMP/SWP/4447/00 "Guideline on the environmental risk assessment on medicinal products for human use"*.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Pantoprazols ir labi zināma aktīva 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.

IV.2 Farmakokinētika

Pantoprazola maksimālā koncentrācija serumā un AUC ir devas atkarīga robežās no 10 mg līdz 80 mg. Pantoprazols neuzkrājas un tā farmakokinētiku neietekmē atkārtotu devu ievadīšana.

Apmēram 98% pantoprazola saistās ar seruma olbaltumiem. Izkliedes tilpums ir apmēram 0,15 l/kg. Maksimālā koncentrācija serumā ir 5,52 mg/ml. Šķīstamais izkliedes tilpums 11,0 - 23,6 l.

Terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 stunda un klīrenss - apmēram 0,1 l/h/kg.

Dažiem pacientiem bijusi aizkavēta eliminācija. Pantoprazola specifiskās saistīšanās dēļ pie parietālo šūnu protonu sūkņiem eliminācijas pusperiods nekorelē ar daudz ilgāko darbības laiku (skābes sekrēcijas inhibēšanu). Pantoprazols plaši metabolizējas aknās caur citohroma P450 (CYP) sistēmu. Izvadīšana caur nierēm ir galvenais pantoprazola metabolītu izvadīšanas ceļš (apmēram 80%), pārējais tiek izvadīts ar izkārnījumiem. Galvenais metabolīts serumā un urīnā ir desmetilpantoprazols, kas ir saistīts ar sulfātu. Galvenā metabolīta eliminācijas pusperiods (apmēram 1,5 stundas) nav daudz ilgāks par pantoprazola eliminācijas pusperiodu.

Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma veikšanas

Reģistrācijai iesniegtās zāles ir pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai, kuru kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir līdzīgs atsauces zālēm Protium I.V. pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Pantoprazolu saturošu zāļu drošums un efektivitāte ir pierādīta, ņemot vērā tā ilgstošo lietošanu klīniskajā praksē. Zāles ir reģistrētas un izplatītas Eiropas Savienībā vairāk nekā 10 gadus.

Saskaņā ar vadlīnijas “*Guideline on the investigation on bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr. Appendix II*”, parenterālu šķīdumu gadījumā bioekvivalence nav jāveic, ja testa zāles ievada kā intravenozu ūdens šķīdumu un tās satur tādu pašu aktīvās vielas daudzumu kā atsauces zāles. Tomēr, ja kāda no palīgvielām mijiedarbojas ar aktīvo vielu vai citādi ietekmē zāļu izkliedi, nepieciešami bioekvivalences pētījumi. Ja testa un atsauces zāles satur vienas un tās pašas palīgvielas kvantitatīvi ļoti līdzīgā daudzumā un ir sniegts pamatojums, ka jebkādas atšķirības kvantitatīvajā sastāvā neietekmē aktīvās vielas farmakokinētiku, bioekvivalences pētījumu var neveikt.

Reģistrācijai iesniegtās zāles nesatur palīgvielas.

Tā kā zāļu aktīvās vielas kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir tāds pats kā atsauces zālēs, bioekvivalences pētījums nav jāveic un to būtiskā līdzība ir akceptējama.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Pantoprazols pieder zāļu grupai, ko sauc par protona sūkņa inhibitoriem (PSI). Pantoprazols ir aizvietots benzimidazols, kas inhibē kuņģa skābes sekrēciju.

Sālskābi kuņģī sekretē parietālās šūnas. Skābes sekrēcijas ierosinātāji ir 1) acetiholīna atbrīvošanās no iekšējiem postganglionārajiem neironiem, 2) gastrīna atbrīvošanās no antrālās daļas G šūnām un 3) histamīna atbrīvošanās no enterohromafīnlīdzīgajām šūnām. Pantoprazols ir PSI, kas nomāc kuņģa skābes veidošanās gala stadiju, kovalenti saistoties ar H⁺/K⁺-ATFāzes enzīmu sistēmu kuņģa parietālo šūnu sekretorajā virsmā.

Ietekme uz skābes pH ir visātrākā tādiem PSI kā rabeprazolam, omeprazolam un tā enantiomēram un lansoprazolam, lēnāka pantoprazolam. Savukārt pantoprazols *in vitro* ir izteikti stabilāks skābā vidē nekā pārējie PSI. Arī eliminācijas pusperiods pantoprazolam ir garāks nekā citiem PSI.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts klīniskā eksperta pārskats par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2016. gada 4. jūliju. Ekspertam ir atbilstoša profesionālā kvalifikācija un pieredze (ārsta grāds). Eksperta

kopsavilkums balstās uz literatūras avotiem par laika periodu no 1993. līdz 2014. gadam. Dokumentācijas 5. modulī iesniegtas 57 zinātnisko publikāciju kopijas.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Pantoprazola drošums ir labi zināms. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam. Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām norādītajās indikācijās. Reģistrācijai iesniegtās zāles ir uzskatāmas par būtiski līdzīgām atsauces zālēm.

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

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas salasāmību

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) panta prasībām un Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8. un 38. punkta prasībām. Lietošanas instrukcijas testēta latviešu valodā. 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*. Informācija lietošanas instrukcijā ir saprotama un viegli atrodamā.

V. 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 Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze

apliecina zāļu Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai aktīvās vielas pantoprazola klīnisko drošumu 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 Unifarma, SIA, Latvija, zālēm Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Pantoprazole Unifarma 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 15.03.2023.