



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums
injekcijām
(Tramadola hidrohlorīds)**

Reģ. Nr. 16-0115

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
A/S Kalceks, Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2016. gada jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām
Aktīvās viela	Tramadoli hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Šķīdums injekcijām
Farmakoterapeitiskā grupa	Analgētisks līdzeklis, citi opioīdi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N02AX02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S "Kalceks", Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	16-0115
Procedūra pabeigta	16.06.2016

I. IEVADS

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 Tramal 50 mg/ml šķīdums injekcijām (reģistrācijas apliecības īpašnieks Stada Arzneimittel, Vācija), kam reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

Šajā iesnieguma veidā tiek izmantota atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsauces zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmakotoksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Zāļu raksturojums

Terapeitiskās indikācijas: Vidēji stipru un stipru sāpju mazināšanai.

Devas: Deva jāpielāgo atbilstoši sāpju intensitātei un pacienta individuālajai jutībai. Parasti jāizvēlas mazākā efektīvā deva pret sāpēm. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 400 mg tramadola, izņemot īpašu klīnisku apstākļu gadījumā (piemēram, vēža sāpju vai pēcoperāciju spēcīgu sāpju gadījumā).

Ja nav parakstīts citādi, Tramadol Kalceks jālieto tā, kā norādīts tālāk.

Pieaugušiem un pusaudžiem vecākiem par 12 gadiem

Atkarībā no sāpju intensitātes lieto 50 – 100 mg tramadola (atbilst 1-2 ml Tramadola Kalceks šķīduma injekcijām) ik pēc 4 – 6 stundām. Nav ieteicams pārsniegt maksimālo dienas devu - 400 mg (4 ampulas).

Gados vecākiem pacientiem

Pacientiem līdz 75 gadu vecumam, kam aknu vai nieru mazspēja klīniski nav konstatēta, devu pielāgošana parasti nav nepieciešama. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma var būt pagarināta zāļu eliminācija. Tādēļ vajadzības gadījumā intervāli starp devām jāpagarina individuāli.

Kontrindikācijas:

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūtas saindēšanās gadījumā ar alkoholu, miega zālēm, pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai citām psihotropām zālēm.
- Pacienti, kuri saņem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus vai tos lietojuši pēdējo 14 dienu laikā.
- Pacienti ar epilepsiju, kura netiek atbilstoši kontrolēta ar ārstēšanu.
- Narkotiku lietošanas pārtraukšanas terapijā.
- Grūtniecības periodā.
- Barošanas ar krūti periodā (izņēmums ir lietojot vienreizēju tramadola devu, tad barošana ar krūti parasti nav jāpārtrauc).
- Zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Apraksts: Šķīdums injekcijām (intramuskulāri, intravenozi, subkutāni) vai intravenozām infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Aktīvā viela: 1 ml šķīduma satur 50 mg tramadola hidrohlorīda.

Viena ampula (2 ml) satur 100 mg tramadola hidrohlorīda.

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ūdens injekcijām.

Iepakojuma veids un saturs:

Pa 2 ml šķīduma bezkrāsaina I hidrolītiskās klases borosilikāta stikla ampulā ar laužuma līniju vai laužuma punktu. Ampulas marķētas ar krāsu riņķu kodiem: augšējā līnija – zaļā krāsā, apakšējā līnija – zaļā krāsā.

Pa 5 ampulām PVH paliktņī.

Pa 1 paliktņim (5 ampulas) kartona kastītē.

Pa 20 paliktņiem (100 ampulas) kartona kastītē (paredzēts lietošanai stacionāros).

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

Aktīvā viela tramadola hidrohlorīds ir iekļauta Eiropas farmakopejā (Ph.Eur), monogrāfijas Nr. 01/2008:1681. Aktīvo vielu ražo divi ražotāji. Abiem ražotājiem ir izsniegti Ph.Eur atbilstības sertifikāti (CEP).

Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi tramadola hidrohlorīdam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato tramadola hidrohlorīda kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā. Noteiktais atkārtotās pārbaudes periods ir 60 mēneši, ja aktīvo vielu uzglabā oriģinālā iepakojumā temperatūrā līdz 25°C.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Aktīvā viela: 1 ml šķīduma satur 50 mg tramadola hidrohlorīda.

Viena ampula (2 ml) satur 100 mg tramadola hidrohlorīda.

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ūdens injekcijām.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (šķīdums injekcijām) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

Kompānijas mērķis ir izveidot būtiski līdzīgas zāles (ģenēriskās) oriģinālajām (Tramal 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām). Lai demonstrētu Tramadola HCl šķīduma būtisko līdzību atsauces zālēm Tramal 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām, veikts salīdzinošs pētījums, kura ietvaros salīdzināti tādi fizikāli-ķīmiskie parametri kā: apraksts, identitāte, šķīduma dzidrība un krāsa, pH, bakteriālie endotoksīni, piemaisījumi un aktīvās vielas kvantitatīvais saturs. Iegūtie rezultāti ir salīdzināmi un pierāda Tramadola HCl šķīduma būtisko līdzību atsauces zālēm. Kompānija ir veikusi literatūras izpēti darbu, kā rezultātā ir secināts, ka tramadola HCl labi šķīst ūdenī, optimālākais šķīduma pH ir 6.0-6.8. Lai nodrošinātu šo pH, nātrija acetāts kā buferviela ir atbilstoša. Nātrija acetāta koncentrācija tramadola HCl šķīdumā (100 mg/2 ml) ir 0,25%.

Izstrādātā formulācija nesatur konservantus, līdz ar to šķīdums injekcijām jāizlieto uzreiz.

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 iekšējās kontroles pasākumi ir atbilstoši procesa kvalitātes, stabilitātes un atkārtojamības nodrošināšanai.

P.4 Palīgvielu kontrole

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Abas palīgvielas ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes. Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas vai jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek izmantotas.

P.5 Galprodukta kontrole

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. Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati. Galprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Pa 2 ml šķīduma bezkrāsaina I hidrolītiskās klases borosilikāta stikla ampulā ar laužuma līniju vai laužuma punktu. Ampulas marķētas ar krāsu riņķu kodiem: augšējā līnija – zaļā krāsā, apakšējā līnija – zaļā krāsā.

Pa 5 ampulām PVH paliktņī.

Pa 1 paliktņim (5 ampulas) kartona kastītē.

Pa 20 paliktņiem (100 ampulas) kartona kastītē (paredzēts lietošanai stacionāros).

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

P.7 Galprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts sekojošs uzglabāšanas laiks: 4 gadi.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Secinājumi

Kvalitātes dokumentācija zālēm Tramadol Kalceks 100 mg/2ml šķīdums injekcijām ir apmierinoša un pamatā atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Tramadols ir centrālas darbības opioīdu pretsāpju līdzeklis. Tramadols pirmo reizi sintezēts 1962. gadā un klīniskajā praksē tiek izmantots vairāk nekā 30 gadus. Tramadola farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā šīs zāles ir ģenēriskas zāles, kas būtiski līdzīgas Eiropas Savienībā (ES) jau reģistrētām oriģinālzālēm Tramal® 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām, 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 Neklīniskā eksperta ziņojums

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

Kopsavilkums sagatavots, pamatojoties uz 48 zinātniskām publikācijām, kas aptver laika posmu no 1978. gada līdz 2015.gadam. Saskaņā ar neklīniskā eksperta ziņojumu un pamatojoties uz literatūras datiem, tramadola lietošana ir droša, ievērojot lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un brīdinājumus.

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

Nepastāv zināmi riski apkārtējai videi. Nesatur komponentu(-us), kas var radīt papildus bīstamību apkārtējai videi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Zāļu Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām sastāvā esošais tramadols 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.

IV.2 Farmakokinētika

Pēc intramuskulāras ievadīšanas cilvēkiem, tramadola uzsūkšanās ir ātra un pilnīga, sasniedzot maksimālo koncentrāciju serumā (C_{max}) pēc 45 minūtēm, un biopieejamība ir gandrīz 100 %.

Tramadolam piemīt augsta audu afinitāte (V_d , $\beta = 203 \pm 40$ l). Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir apmēram 20 %.

Tramadols šķērso hematoencefālisko un placentāro barjeru. Mātes pienā konstatēts ļoti niecīgs tramadola un tā O-desmetilatvasinājumu daudzums (attiecīgi 0,1 % un 0,02 % no lietotās devas).

Tramadola biotransformācijā iesaistīto izoenzīmu CYP3A4 un/vai CYP2D6 inhibēšana var ietekmēt tramadola vai tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Līdz šim nav ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību.

Tramadols un tā metabolīti gandrīz pilnībā tiek izvadīti caur nierēm. Kumulatīvā izvadīšana ar urīnu ir 90 % no lietotās devas kopējās radioaktivitātes. Eliminācijas pusperiods, neatkarīgi no ievadīšanas veida, ir apmēram 6 stundas. Pacienti, kas ir vecāki par 75 gadiem, tas var pagarināties apmēram 1,4 reizes. Pacienti ar aknu cirozi eliminācijas pusperiods bija $13,3 \pm 4,9$

stundas tramadolam, un $18,5 \pm 9,4$ stundas O-desmetiltramadolam, ārkārtējos gadījumos attiecīgi 22,3 stundas un 36 stundas. Pacienti ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 5 ml/min) šīs vērtības bija attiecīgi $11 + 3,2$ stundas un $16,9 + 3$ stundas, ārkārtējos gadījumos attiecīgi 19,5 stundas un 43,2 stundas.

Terapeitisko devu diapazonā tramadolam ir lineārs farmakokinētiskais profils. Saistība starp koncentrāciju serumā un pretsāpju iedarbību ir atkarīga no devas, taču ar lielu novirzi atsevišķos gadījumos. 100 - 300 ng/ml koncentrācija serumā parasti ir efektīva.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Tramadols ir centrālas darbības opioīdu pretsāpju līdzeklis. Tas ir neselektīvs, tīrs μ , δ un κ opioīdu receptoru agonists ar lielāku afinitāti pret μ receptoriem. Citi pretsāpju darbību nodrošinošie mehānismi ir noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibēšana neironos un serotonīna atbrīvošanās palielināšana.

Tramadolam piemīt pretklepus iedarbība. Pretēji morfijam, tramadolam pat plašā pretsāpju devu diapazonā nav nomācošas iedarbības uz elpošanu. Tāpat ir mazāka ietekme uz kuņģa un zarnu trakta motoriku. Iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmu drīzāk ir niecīga. Tramadola efektivitāte ir 1/10 līdz 1/6 no morfija efektivitātes.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Tramadola ilgstošas lietošanas pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK punktu 10 (1) farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti atsaucēs zāļu klīnisko pētījumu dati, iepriekš veikto klīnisko pētījumu rezultāti par tramadola farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošumu un efektivitāti. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkums sagatavots, pamatojoties uz 64 zinātniskajām publikācijām, kas aptver laika periodu no 1993.gada līdz 2015. gadam. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju un klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta tramadola lietošanas efektivitāti vidēji stipru un stipru sāpju mazināšanai.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka tramadola lietošana ir efektīva un droša minēto indikāciju gadījumā. Potenciāls risks sabiedrības veselībai nepastāv.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Šīs zāles nedrīkst lietot:

- ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no sastāvā esošajām palīgvielām;
- akūtas saindēšanās gadījumā ar alkoholu, miega zālēm, pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai citām psihotropām zālēm;
- pacienti, kuri saņem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus vai tos lietojuši pēdējo 14 dienu laikā;
- pacienti ar epilepsiju, kura netiek atbilstoši kontrolēta ar ārstēšanu;
- narkotiku lietošanas pārtraukšanas terapijā;

- grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti (izņēmums ir lietojot vienreizēju tramadola devu, tad barošana ar krūti parasti nav jāpārtrauc);
- bērni līdz 1 gada vecumam.

Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas rodas vairāk nekā 10% pacientu ir slikta dūša, vemšana, aizcietējums, sausa mute, reibonis.

Plašāka informācija par tramadola klīniskās lietošanas drošumu un iespējamajām blakusparādībām ir sniegta zāļu aprakstā.

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu

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 Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Salasāmības tests/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. Testēšanā piedalījās 20 personas vecākas par 18 gadiem. Iegūtie rezultāti liecina, 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 – 100% aptaujāto snieguši pareizas atbildes uz jautājumiem kā pirmajā, tā arī otrajā testēšanas kārtā.

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 Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu *Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām* aktīvās vielas *Tramadola hidrohlorīda* klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem saskaņā ar 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 A/S "Kalceks", Latvija zālēm *Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Tramadol Kalceks 100 mg/2 ml šķīdums injekcijām* pārreģistrācija paredzēta 16.06.2021.