



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts
infūziju šķīduma pagatavošanai**

(Acidum zoledronicum)

14-0039

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

PharmIdea SIA,
Latvija

PNZ sagatavošanas datums: 2015. gada 02. jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Aktīvā viela	Acidum zoledronicum
Zāļu forma, stiprums	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, 4 mg/5 ml
Farmakoterapeitiskā grupa	bisfosfonāti
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	M05BA08
Iesniedzēja nosaukums un adrese	PharmIdea SIA, Rūpnīcu 4, Olaine, Olaines novads, LV-2114, Latvija
Reģistrācijas numurs	14-0039
Procedūra pabeigta	11.02.2014.

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrācijas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķīrusi reģistrācijas apliecību SIA PharmIdea, Latvija zālēm Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 11.02.2014. līdz 10.02.2019.

Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir recepšu zāles.

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 Zometa, koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, 4 mg/5 ml (Reģ. nr. EU/1/01/176/004-006, reģistrācijas apliecības īpašnieks Novartis Europharm Ltd., Lielbritānija), kurām reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) pants – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

Šis iesnieguma veids izmanto atsauci 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, farmako-toksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Bioekvivalences pētījums šajā gadījumā nav nepieciešams, jo zāles ir parenterāli ievadāms šķīdums infūzijām.

Zāļu raksturojums

Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir indicētas:

- Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (patoloģiski lūzumi, mugurkaula kompresija, kaulu apstarošana vai ķirurģiskas manipulācijas kaulos, kā arī audzēju izraisīta hiperkalciēmija) profilaksei pieaugušiem pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus.

- Pieaugušu pacientu ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor induced hypercalcaemia* - TIH) ārstēšanai.

Dozēšana, devas un lietošana pieaugušajiem: pirmās indikācijas gadījumā ieteicamā deva ir 4 mg zoledronskābes, ko ievada ar 3 līdz 4 nedēļu intervālu; otrās indikācijas gadījumā ieteicamā deva ir viena 4 mg zoledronskābes deva.

Zāles nav piemērotas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 17 gadu vecumam.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II.KVALITĀTES ASPEKTI

Viens 5 ml koncentrāta flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Viens ml koncentrāta satur 0,8 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

Zoledronic acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

Zāles pieejamas 5 ml caurspīdīgos bezkrāsainos cikloolefīna kopolimēra flakonos ar fluoropolimēru pārklātu brombutila gumijas aizbāzni. Tie noslēgti ar alumīnija vāciņu ar noraujamu plastmasas detaļu. Iepakojumā ir 1 flakons.

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

Zāļu Zoledronic acid PharmIdea aktīvā viela ir zoledronskābe (monohidrāta veidā).

Tā nav iekļauta Eiropas farmakopejā. 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 ražotājs ir iesniedzis Aktīvās vielas pamatlīti (EDMF/ASMF).

Galvenais aktīvās vielas pamatlīti ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās 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 specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi zoledronskābes monohidrātam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato zoledronskābes monohidrāta kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 5 gadus.

Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Viens 5 ml koncentrāta flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Viens ml koncentrāta satur 0,8 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

Zoledronic acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

P.3 Ražošana

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

P.4 Palīgvielu kontrole

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.

P.5 Galaprodukta 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. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Zāles pieejamas 5 ml caurspīdīgos bezkrāsainos cikloolefīna kopolimēra flakonos ar fluorpolimēru pārklātu brombutila gumijas aizbāzni. Tie noslēgti ar alumīnija vāciņu ar noraujamu plastmasas detaļu.

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

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.”. Pēc atšķaidīšanas zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte zāļu lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2-8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien šķīduma atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, atšķaidītais šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Secinājumi

Zāļu Zoledronic acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai 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 Zoledronic acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

3.1 IEVADS

Zāļu aktīvās vielas zoledronskābes farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par zoledronskābes papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

3.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā tiek analizētas zoledronskābes farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīts zoledronskābes lietošanas drošums.

Ir iesniegts eksperta pārskats par zoledronskābes neklīnisko dokumentāciju no 04.04.2011. ar atsauci uz 36 zinātniskām publikācijām, autors Dr. Vasilis Sideris, M.D., Ph.D.

Autors deklarē, ka dotās zāles tiek reģistrētas kā ģenēriskās, tām ir līdzīga forma un koncentrācija kā oriģinālām zālēm (Zometa, Novartis), tās ir paredzētas parenterālai (intravenozai) ievadīšanai, tāpēc bioekvivalences pētījumi, atbilstoši Eiropā pieņemtajām vadlīnijām, nav nepieciešami. Sniegtā neklīniskā dokumentācija par zoledronskābi atsaucas uz oriģinālo preparātu Zometa, Novartis, ar kuru reģistrējamās zāles ir būtiski līdzīgas.

Zoledronskābe pieder bisfosfonātu grupas preparātiem un ir osteoklastiskas kaulu rezorbcijas inhibitors.

Autors sniedz informāciju par zoledronskābes neklīniskām farmakoloģiskām un toksikoloģiskām īpašībām un deklarē, ka zoledronskābei ir pierādīta efektivitāte ar skeleta saistītu patoloģiju profilaksē pacientiem ar dažādas lokalizācijas malignitātēm. Eksperta kopsavilkums par zoledronskābes farmakoloģiskām, farmakokinētiskām un toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

3.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Ziņojums par riska apkārtējai videi novērtēšanu ir sagatavots atbilstoši vadlīnijas *Guideline on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* prasībām. Noteikta paredzamā koncentrācija apkārtējā vidē (PCE) – 0,0002 µg/l, kas ir zemāka par noteikto limitu - 0,01 µg/l. Līdz ar to nav paredzēts riska pieaugums apkārtējai videi, lietojot zāles kā recepšu medikamentu stacionāra apstākļos.

Reģistrējamais produkts ir identisks (ģenērisks) jau esošajam farmaceitiskajā tirgū medikamentam Zometa, līdz ar to nav gaidāms pārdošanas apjoma un, attiecīgi ietekmes uz apkārtējo vidi, pieaugums.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

4.1 Ievads

Zoledronskābe ir labi zināma aktīvā viela ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Jauni klīniskie pētījumi nav iesniegti, kas ir pieņemami šāda tipa iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 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.

4.2 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta pārskats par zoledronskābes klīnisko dokumentāciju no 04.04.2011. ar atsauci uz 66 literatūras avotiem, autors Dr. Vasilis Sideris, M.D., Ph.D.

Autors sniedz informāciju par zoledronskābes biofarmaceitiskiem aspektiem, klīnisko farmakoloģiju, efektivitāti un drošumu. Klīniskā eksperta pārskatā sniegta visa nepieciešamā informācija.

Pamatojoties uz eksperta klīniskā pārskata datiem, var secināt, ka zāles ir drošas un efektīvas pie norādītām indikācijām, ievērojot dozēšanas un ievadīšanas režīma rekomendācijas.

4.3 Farmakokinētika

Saskaņā ar vadlīnijas *Guidance on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1)* prasībām bioekvivalences pētījums nav nepieciešams, ja testa zāles ir ūdens šķīdums intravenozai lietošanai, kas satur tādu pašu aktīvo vielu daudzumu kā atsauces zāles. Bioekvivalences pētījums nav iesniegts un nav nepieciešams šim iesniegumam, jo Zoledronic Acid PharmIdeā 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir ūdens šķīdums intravenozai lietošanai, kas satur tādu pašu aktīvo vielu daudzumu kā atsauces zāles Zometa, koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, 4 mg/5 ml.

4.4 Farmakodinamika

Nav iesniegti jauni pētījumi un tie nav nepieciešami šāda veida iesniegumam.

4.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Zoledronskābes klīnisko pētījumu rezultāti un klīniskā pieredze par oriģinālām zālēm *Zometa 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai* (Novartis) liecina par zāļu *Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai* klīnisko drošumu un efektivitāti norādīto indikāciju gadījumā – ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pieaugušiem pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām sasilšanās, kas skar kaulus; pieaugušu pacientu ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju ārstēšana. Jauni drošuma pētījumi nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma-riska attiecība ir vērtējama kā pozitīva.

4.6 Riska pārvaldības plāns un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmas aprakstu

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 zāļu *Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai* lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam zāļu *Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai* drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

4.7 Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas 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 2001/83/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota angļu valoda. 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*.

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 Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvās vielas *zoledronskābes* 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, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums *SIA PharmIdea, Latvija zālēm Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zoledronic Acid PharmIdea 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 2019. gada 10. februārī.