

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
viršinininko 2019 m. sausio 16 d. įsakymu Nr. (1.4)1A-88

NACIONALINĖ PROCEDŪRA

VAISTINIO PREPARATO REGISTRACIJOS VERTINIMO PROTOKOLAS

Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas

ketorolakas trometamolis

KR-0218

Registruotojas (pavadinimas ir adresas)	UAB Eletis Pharma Sukilėlių pr. 61-2 Kaunas, Lietuva
Gamintojas (-ai), atsakingas (-i) už serijų išleidimą EEE (pavadinimas ir adresas)	UAB Eletis Pharma Sukilėlių pr. 61-2 Kaunas, Lietuva
Pakuočių rūšys ir dydžiai	Ampulė; N10, N50
Paraiškos tipas (pagal Direktyvos 20001/83/EB str.)	10.1 str. (generinis)

2. KOKYBĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

-

2.2. IŽANGA

Vaistinis preparatas Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ ml injekcinis tirpalas registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

Referencinis vaistinis preparatas Europoje – *Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml solutie injectabila* (MAH – S.C. Rompharm Company S.R.L. (Rumunija); registruotas 2015-07-01, Rumunijoje).

Siūlomos vaistinio preparato indikacijos (remiantis SPC 4.1 sk):

Į raumenis arba į veną leidžiamas injekcinis tirpalas skirtas vidutinio ar stipraus ūminio pooperacinio skausmo trumpalaikiam (iki 2 parų) malšinimui.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – ketorolakas trometamolis, aprašyta Europos farmakopėjoje (1755).

Pareiškėjas deklaruoja vieną veikliosios medžiagos gamintoją:

Kvalifikuoto asmens deklaracija (QP), jog ketorolako trometamolis gaminamas pagal GGP reikalavimus, pateikta.

2.3. VEIKLIOJI MEDŽIAGA (BENDROJO TECHNINIO DOKUMENTO (TOLIAU – CTD) 3.2.S)

2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)

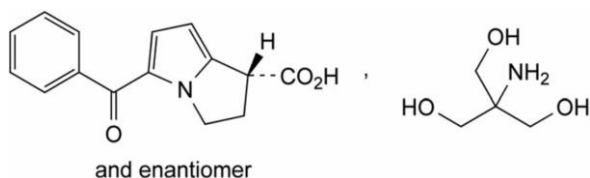
S.1.1. Nomenklatūra

INN: Ketorolakas trometamolis

Cheminis pavadinimas: 2-Amino-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol(1R)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylate

CAS Nr. 74103-07-4

S.1.2. Struktūra



Molekulinė masė: 376,4

Molekulinė formulė: C₁₉H₂₄N₂O₆

S.1.3. Bendrosios savybės

Išvaizda: Balti ar beveik balti, kristaliniai milteliai.

Tirpumas: lengvai tirpūs vandenyje ir metanolyje, šiek tiek tirpūs 96 % etanolyje, praktiškai netirpūs metileno chloride. Ketorolako trometamolis netirpus rūgštiniame pH, tirpus bazinėmis ir neutraliomis sąlygomis.

2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Deklaruojamas vienas veikliosios medžiagos gamintojas.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.3. Medžiagų kontrolė

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.4. Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir (arba) įvertinimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.6. Gamybos proceso plėtojimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų patvirtinimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.3.2. Priemonės

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

Nurodoma, jog priemonių kontrolė atliekama pagal Ph. Eur. straipsnių reikalavimus.

2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Esminių prieštaravimų dėl gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos ketorolako trometamolio specifikacijos kokybės nėra. Gatavo produkto gamintojo ketorolako trometamolio specifikacijos kokybė atitinka Europos farmakopėjos ir CEP reikalavimus.

S.4.2. Analizės metodikos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

Gatavo produkto gamintojas taiko *Ph. Eur.* atitinkančius analitinius metodus.

S.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.4.4. Gamybos serijos analizės

Gatavo produkto gamintojas pateikė tirtų serijų analizės sertifikatus (angl. CoA), serijų kokybė atitinka specifikacijos reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

Gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos ir CEP'o reikalavimus.

2.3.5. Pamatiniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.6. Talpyklės uždarymo sistema (3.2.S.6)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė ketorolako trometamolio kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.4. GATAVAS VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)

2.4.1. Vaistinio preparato aprašymas ir sudėtis (CTD 3.2.P.1)

Kokybinė ir kiekybinė vaistinio preparato sudėtis pateikta. Naudojamų medžiagų kokybės standartai nurodyti.

2.4.2. Farmacinis pagrįstumas (CTD 3.2.P.2)

P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1. Vaistinė medžiaga

Veiklioji medžiaga – ketorolako trometamolis.

P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos

Vaistiniame preparate yra šios pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, dinatrio edetatas, etanolis (96%), natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Visos naudojamos pagalbinės medžiagos atitinka Ph. Eur. reikalavimus bei plačiai taikomos injekcinių farmacinių formų gamyboje.

P.2.2. Vaistinis preparatas

Vaistinis preparatas vystytas lyginant su referenciniu vaistiniu preparatu Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml.

P.2.2.1. Formuliuotės sukūrimas

Registruojamo vaistinio preparato kokybinė ir kiekybinė sudėtis vystyta remiantis literatūros analize bei turimais eksperimentiniais duomenimis. Siekiant optimizuoti ir stabilizuoti formuliuotę, įvertintos veikliosios medžiagos fiziko-cheminės savybės bei technologiniai aspektai.

Vystant injekcinį tirpalą, atsižvelgta į Ph. Eur. reikalavimus šiai farmacinei formai.

Gatavo produkto gamintojas pagrindžia kiekvienos naudojamos pagalbinės medžiagos koncentracijas.

Pateikti palyginamieji referencinio ir registruojamo vaistinių preparatų tyrimai: įvertintos fizikinės savybės, priemonių profilai. Gauti rezultatai pagrindžia, jog vaistinių preparatų kokybinės charakteristikos yra tapačios. Remiantis pateiktais palyginamaisiais referencinio ir registruojamo vaistinių preparatų tyrimais, farmacinis ekvivalentiškumas laikomas įrodytu.

P.2.2.2. Pertekliniai kiekiai

Netaikoma

P.2.2.3. Fiziko cheminės ir biologinės savybės

Vaistinis preparatas – injekcinis tirpalas. Gaminamas ir kontroliuojamas pagal Ph. Eur. 0520 straipsnio reikalavimus.

Vaistinis preparatas sterilus, sterilumas kontroliuojamas remiantis Ph. Eur. 2.6.1 straipsnio reikalavimais.

P.2.3. Gamybos proceso raida

Vaistinio preparato gamybos raidos metu įvertinti kritiniai bruožai bei kritiniai kokybės parametrai.

Atlikus gamybos proceso statistinę analizę nustatyta, jog metodas yra tinkamas ir našus.

Nustatyti CQA bus kontroliuojami gamybos proceso metu.

P.2.5. Mikrobiologiniai rodikliai

Mikrobiologinis grynumas vertinamas pagal Ph. Eur. reikalavimus.

P.2.6. Suderinamumas

Veikliosios ir pagalbinių medžiagų tarpusavio suderinamumas įvertintas kuriant vaistinį preparatą.

2.4.3. Gamyba (CTD 3.2.P.3)

P.3.1. Gamintojas (i)

Gamintojas, atsakingas už serijų išleidimą:

UAB Eletis Pharma

Sukilėlių pr. 61-2, Kaunas

Lietuva

P.3.2. Gamybos serijos formulė

Serijos formulė pateikta. Naudojamų medžiagų kiekiai pagrįsti, kokybės standartai nurodyti.

P.3.3. Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas

Gamybos procesas aprašytas, pateikiami išsamūs kontrolės aprašymai.

P.3.4. Kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolės aprašymas

Informacija apie proceso metu kontroliuojamus parametrus (angl IPC) pateikta.

P.3.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir(arba) įvertinimas

Remiantis validacijos duomenimis, gamybos metodas našus ir tinkamas.

2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P.4)

P.4.1. Specifikacija (-os)

Visos pagalbinės medžiagos atitinka Ph. Eur. reikalavimus.

P.4.2. Analizės metodikos

Ph. Eur. reikalavimus atitinkančios pagalbinės medžiagos kontroliuojamos pagal atitinkamų straipsnių reikalavimus.

P.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Pagalbinių medžiagų kokybės kontrolei naudojami Ph. Eur. straipsniuose aprašyti analizės metodai, todėl papildomai analitinių metodų validacijos nereikalaujama.

P.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Pagalbinės medžiagos atitinka Ph. Eur. reikalavimus.

Analizės sertifikatai (angl. CoA) byloje nepateikti.

P.4.6. Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinės medžiagos

Netaikoma.

P.4.7. Naujos pagalbinės medžiagos

Netaikoma.

2.4.5. Gatavo vaistinio preparato kontrolė (CTD 3.2.P.5)

P.5.1. Specifikacija (-os)

Esminių prieštaravimų, susijusių su gatavo produkto išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacija nėra.

P.5.2. Analizės metodikos

Naudojami analitiniai metodai aprašyti ir pagrįsti.

P.5.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Validacijos protokolai pateikiami ir yra priimtini.

P.5.4. Gamybos serijos analizės

Remiantis pateiktais serijų analizės sertifikatais, tirtos serijos atitinka specifikacijos reikalavimus.

P.5.5. Priemaišų apibūdinimas

Informacija apie galimas gatavo produkto priemaišas pateikiama.

Pateikiami būtini priemaišų vertinimo protokolai, remiantis EMA ir ICH reikalavimais.

P.5.6. Specifikacijos (-ų) pagrindimas

Vaistinio preparato išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacija atitinka bendruosius Ph. Eur. straipsnio, skirto parenteriniais preparatais, reikalavimus.

2.4.6. Pamatiniai standartai ar medžiagos (CTD 3.2.P.6)

Pateikiami naudojamų referencinių standartų analizės sertifikatai (angl. CoA).

2.4.7. Talpyklės uždarymo sistema (CTD 3.2.P.7)

Pirminė talpyklė: gintaro spalvos stiklo (I tipo) ampulės su žymėjimu ampulės atidarymui. Ampulės supakuotos į PVC laikiklį.

2.4.8. Stabilumas (CTD 3.2.P.8).

P.8.1. Stabilumo santrauka ir išvados

Reglamentuojamos laikymo sąlygos: Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama

P.8.2. Stabilumo protokolai ir įsipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą

Gatavo produkto gamintojas pateikia įsipareigojimą kasmet bent vieną seriją įtraukti į ilgalaikio stabilumo tyrimus.

P.8.3. Stabilumo duomenys

Stabilumo tyrimų duomenys byloje pateikti.

2.5. PRIEDAI (CTD 3.2.A)

2.5.1. Patalpos ir įranga (tik biologinių vaistinių preparatų)

Netaikoma.

2.5.2. Atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimas

Netaikoma.

2.5.3. Pagalbinės medžiagos

Netaikoma.

2.6. PAPILDOMA EUROPOS BENDRIJOS INFORMACIJA (CTD 3.2.R)

2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) schema

Byloje nepateikta.

2.6.2. Medicinos prietaisas

Netaikoma.

2.6.3. Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimas (-ai)

Pateiktas galiojantis CEP sertifikatas.

2.6.4. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

Netaikoma, kadangi žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos vaistinio preparato sudėtyje nenaudojamos.

2.7. KOMENTARAI DĖL PCS, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO

PCS, pakuotės lapelis ir ženklavimas atitinka keliamus reikalavimus.

2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS

2.8.1. Esminiai prieštaravimai

Veiklioji medžiaga

Nėra.

Vaistinis preparatas

Nėra.

2.8.2. Kiti klausimai

Veiklioji medžiaga

Nėra.

Vaistinis preparatas

Nėra.

2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Kokybės dalies duomenimis, **Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas** siūloma registruoti.

3. IKIKLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

3.1. ĮŽANGA

Vaistinis preparatas *Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas* teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis). Veikimo mechanizmas – Ketorolakas slopina COX-1 ir COX-2 fermentus, mažina prostaglandinų sintezę ir dėl to pasireiškia analgezinis, priešūždegiminis bei karščiavimą mažinantis poveikis.

Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti ikiklinikinius tyrimus nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato *Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml injekcinis tirpalas*. Gamintojas: S.C. Rompharm Company S.R.L. Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni, cod 075100, Jud. Ilfov, Rumunija“, registruota Rumunijoje 2015-06.

Byloje pateikta ikiklinikinė apžvalga parengta kvalifikuoto asmens. Ikiklinikinėje apžvalgoje cituojami 58 literatūros šaltiniai.

3.2. FARMAKODINAMIKA

Vaistinio preparato farmakodinamika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakodinamika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.3. FARMAKOKINETIKA

Vaistinio preparato farmakokinetika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakokinetika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.4. IKIKLINIKINIS SAUGUMAS

Naujų saugumo duomenų nepateikta. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

Pateikti ikiklinikiniai saugumo duomenys atitinka generinės paraiškos reikalavimus. Kadangi veiklioji medžiaga yra gerai žinoma, o jos saugumo profilis išsamiai ištirtas ir aprašytas mokslinėje literatūroje, papildomi toksikologiniai tyrimai nebuvo būtini. Ikiklinikinėje apžvalgoje aptarti vienkartinės ir kartotinės dozės toksikologijos, genotoksiškumo, kancerogeniškumo, reprodukcinio toksiškumo bei lokalaus toleravimo tyrimai.

Rizikos aplinkai vertinimas (ERA)

Atliktas rizikos koeficientas ($RQ = PEC/PNEC$) skaičiavimas, pagal gairių EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1 reikalavimus, kai PEC viršija $0,01 \mu\text{g/L}$, būtina atlikti PNEC nustatymą ir apskaičiuoti RQ. Pareiškėjo gauta reikšmė $RQ = 0,0089$, kuri yra mažesnė už ribinę vertę 1, atitinka gairėse nustatytus kriterijus ir rodo, kad numatoma ketorolako koncentracija aplinkoje nereikšminga ekologinei rizikai. Papildomai pažymėtina, kad pateikta log Kow vertė nesiekia 4,5.

Remiantis turimais duomenimis, ketorolakas neturėtų kelti reikšmingos rizikos aplinkai.

3.5. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

PCS 5.3 skyriuje pateikti duomenys sutampa su referencinio vaistinio preparato Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml injekcinis tirpalas atitinkamo skyriaus duomenimis.

3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES

Esminiai prieštaravimai

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

3.7. IŠVADA

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, siūloma vaistinį preparatą *Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml* injekcinis tirpalas registruoti.

4. KLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

4.1. Įžanga

Vaistinis preparatas *Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas* teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 straipsnį. Teikiamo registruoti vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra ketorolakas trometamolis.

Vaistinis preparatas iš esmės nesiskiria nuo referencinio vaistinio preparato – *Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/l injectable solution*. (SC Rompharm Company SRL, Str. Heroes, nr. 1A, Otopeni, kodas 075100, Jud. Ilfov Rumunija), registracijos pažymėjimo numeris 13067/2020/01-02. Pirmojo leidimo data: 2015 m. birželis, leidimo išdavimo šalis: Rumunija.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – ketorolakas trometamolis. Jo farmakologinės, farmakokinetinės ir toksikologinės savybės yra gerai žinomos. Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti klinikinių tyrimų nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato bylos duomenis.

Registracijai teikiamas vaistinis preparatas atitinka generinę paraišką: referencinio ir registracijai teikiamo vaistinių preparatų farmacinė forma nesiskiria, kokybinė ir kiekybinė sudėtis panaši.

Pareiškėjas pateikė parengtą klinikinės dalies apžvalgą, kurioje cituojama 97 literatūros šaltinių duomenys iki 2018 m. *Klinikinės dalies apžvalga parengta tinkamai.*

4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA IR FARMAKODINAMIKA

Klinikinėje apžvalgoje pateikta pakankama informacija, atspindinti klinikinius vaistinio preparato farmakodinamikos, farmakokinetikos aspektus. Klinikinėje apžvalgoje pateikti pagrindiniai farmakodinamikos duomenys, naujų duomenų pareiškėjas nepateikė, tačiau jie generinės paraiškos tipui nėra būtini.

Klinikinė farmakodinamika

Farmakoterapinė grupė – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir reumato: acto rūgšties dariniai ir susijusios medžiagos, ATC kodas – M01AB15.

Veikimo mechanizmas

Ketorolakas slopina prostaglandinų sintezę ir gali būti laikomas periferiškai veikiančiu analgetiku, nes nebuvo įrodytas jo poveikis opioidų receptoriams. Tai nesteroidinis vaistinis preparatas, pasižymintis silpnu priešuždegiminiu ir karščiavimą mažinančiu poveikiu.

Ketorolakas yra gerai žinoma veiklioji medžiaga, kurios veiksmingumas ir toleravimas yra nustatytas. Ketorolakas buvo patentuotas 1976 m. ir patvirtintas medicininiam naudojimui 1989 m. Pateikta klinikinė apžvalga, pagrįsta moksline literatūra. Apžvalgoje pagrindžiama, kodėl nereikia rinkti papildomų klinikinių duomenų.

Ketorolakas yra stiprus nesteroidinis ir nenarkotinis analgetikas, šiuo metu naudojamas vidutinio ir stipraus skausmo gydymui.

Lyginamieji klinikiniai tyrimai parodė, kad ketorolakas yra žymiai stipresnis malšinant skausmą nei kiti šiuo metu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Vienas iš pagrindinių ketorolako privalumų, palyginti su kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, yra tai, kad šio vaisto trometamino druska gali būti skiriama į veną, į raumenis arba per burną.

Klinikinė farmakokinetika

Absorbcija

Suleidus į raumenis, ketorolakas greitai ir visiškai absorbuojamas, vidutinė didžiausia plazmos koncentracija – 2,2 µg/ml – pasiekama vidutiniškai po 50 minučių po vienkartinės 30 mg dozės. Vienos dozės ar kartotinių Ketorolac trometamol Eletis dozių farmakokinetika žmogaus organizme yra tiesinė. Nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje atsiranda per vieną parą, vaistinio preparato vartojant kas 6 valandas. Pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra 5,3 valandos, o senyviems pacientams pusinės eliminacijos reikšmės yra didesnės – 7 valandos.

Pasiskirstymas

Į veną suleidus vienkartinę 10 mg ketorolako dozę, vidutinė didžiausia plazmos koncentracija buvo 2,4 µg/ml, kuri atsirado vidutiniškai po 5,4 minutės po dozės suvartojimo, o galutinis plazmos pusinės eliminacijos laikas buvo 5,1 valandos, vidutinis pasiskirstymo tūris – 0,15 l/kg, o bendras plazmos klirensas – 0,35 ml/min/kg. Ketorolako farmakokinetika žmogui po vienkartinės ar kartotinių dozių yra tiesinė.

Pusiausvyrinė plazmos koncentracija pasiekama po dozės vartojimo kas 6 valandas vieną parą. Ilgalaikio vartojimo metu klirensas nepakito.

Daugiau nei 99 % ketorolako plazmoje yra prisijungusi prie baltymų plačiame koncentracijos diapazone. Ketorolako farmakokinetika suaugusiems po vienkartinės ar daugkartinės ketorolako dozės į raumenis, į veną arba rekomenduojamos per burną yra tiesinė. Vartojant didesnes rekomenduojamas dozes, proporcingai didėja laisvo ir surišoto racemato koncentracijos. Ketorolako farmakokinetika buvo tiesinė, esant terapiškai veiksmingoms į raumenis leidžiamoms dozėms. Pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama po dozavimo kas šešias valandas vieną dieną. Ilgalaikio dozavimo metu klirensas nepakito. Daugiau nei 99 % ketorolako prisijungė prie plazmos baltymų, o vidutinis tariamasis jo tūris 0,13–0,25 l/kg pasiskirstymas.

Biotransformacija

Ketorolakas buvo ekstensyviai metabolizuojamas į neaktyvius arba daugiausia neaktyvius metabolitus. Pagrindinis ketorolako metabolitas, acilgliukuronidas, sudarė maždaug 72–77 % išgertos dozės, išsiskyrusios su šlapimu. Kitas pagrindinis ketorolako metabolitas yra p-hidroksiketorolakas, kuris sudaro iki 12 % vaisto kiekio, išsiskyrusio su šlapimu po 100–145 mg ketorolako trometamino dozių išgėrimo. p-hidroksiketorolakas pasižymi 20 % priešūždegiminiu aktyvumu ir 1 % analgezinio ketorolako aktyvumu. Didžioji ketorolako dozės dalis buvo nustatyta šlapime konjuguoto vaisto pavidalu [8].

Ketorolakas daugiausia metabolizuojamas kepenyse. Metabolizmo produktai yra hidroksilintos ir konjuguotos pagrindinio vaistinio preparato formos. Metabolizmo produktai ir dalis nepakitusio vaisto išsiskiria su šlapimu (Vartotojo informacija, ketorolako trometamino injekcinis tirpalas, 2011 m. gruodžio mėn.). Pagrindinis ketorolako ir jo metabolitų išsiskyrimo būdas yra per inkstus. Po intraveninės dozės vidutiniškai 91,8 % radioaktyvumo buvo nustatyta šlapime ir 6,3 % – išmatose.

Eliminacija

Apie 92 % suvartotos dozės randama šlapime, maždaug 40 % – metabolitų pavidalu ir 60 % – nepakitusio ketorolako pavidalu. Maždaug 6 % dozės išsiskiria su išmatomis.

Klinikinėje apžvalgoje pateikti pagrindiniai klinikinės farmakokinetikos duomenys, kurie atitinka referencinio vaistinio preparato PCS.

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenys nepateikti. Remiantis biologinio ekvivalentiškumo gairėmis (*Guideline on the investigation of bioequivalence London, 20 January 2010, Doc Ref.:CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1Corr***) biologinio ekvivalentiškumo tyrimų nereikia, jei vaistinis preparatas bus vartojamas kaip vandeninis į veną leidžiamas tirpalas, kurio sudėtis tokia pati kaip referencinio vaistinio preparato. Tačiau, jei kurios nors pagalbinės medžiagos sąveikauja su veikliąja medžiaga (pvz., susidaro kompleksas) arba kitaip paveikia veikliosios medžiagos pasiskirstymą, būtina atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, nebent abiejuose vaistiniuose preparatuose yra labai panašus kiekis tų pačių pagalbinių medžiagų ir galima tinkamai pagrįsti, kad kiekio skirtumas neturi įtakos veikliosios medžiagos farmakokinetikai.

Vaistinių preparatų farmacinės formos, veikliosios medžiagos sutampa. Kiekybinė ir kokybinė pagalbinių medžiagų sudėtis panaši, pareiškėjas klinikinėje apžvalgoje teigia, kad nė viena iš pagalbinių medžiagų nesąveikauja su veikliąja medžiaga ir neturi įtakos jos pasiskirstymui.

Referencinio ir registruojamo vaistinio preparato pagalbinių medžiagų sąrašas iš esmės nesiskiria.

Vaistinis preparatas Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas atitinka gairėse nurodytus kriterijus, kuriais remiantis biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikti nereikia.

4.3. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Naujų veiksmingumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą, nebūtini.

Teikiamo registracijai *Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas* terapinės indikacijos - vidutinio ar stipraus ūminio pooperacinio skausmo trumpalaikiam (iki 2 parų) malšinimui. Jaunesniems negu 16 metų vaikams šį vaistinį preparatą vartoti draudžiama.

Teikiamų registracijai indikacijų formuluotė atitinka referencinio vaistinio preparato indikacijas.

4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS

Naujų klinikinio saugumo duomenų pareiškėjas nepateikė. Vaistinio preparato saugumas žinomas. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą, nebūtinai. *Duomenų pagrindžiančių vaistinio preparato saugumą pakanka.*

4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS

Farmakologinio budrumo sistemos santrauka (PSMF) pateikta pagal direktyvos (EB) 2001/83/EB 8 (3) (ia) str. reikalavimus. Pareiškėjas nurodo, kad turi reikalingas priemones direktyvos 2001/83/EB IX dalies farmakologinio budrumo priemonių įgyvendinimui. Vaistiniam preparatui priskirta farmakologinio budrumo sistema: MFL 10098.

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR)

PSUR teikiami vadovaujantis Europos vaistų agentūros skelbiamu PSUR teikimo datų sąrašu.

Rizikos valdymo planas (RVP)

Pareiškėjas pateikė RVP v. 0,1, DLP 2024-09-10, pasirašytą QPPV 2024-09-10. RVP teikiamas vaistiniam preparatui, registruojamam pagal 10 (1) str. (generinė paraiška). Pareiškėjas nepateikė duomenų II dalies moduliams SI-SVI, o moduliui SVII – duomenis pateikė. Atsižvelgiant į paraiškos tipą tai priimtina.

Svarbi nustatyta rizika	Nėra
Svarbi galima rizika	Nėra
Informacija kurios trūksta	Nėra

- **Farmakologinio budrumo planas**

Pareiškėjas teigia, kad įprastos farmakologinio budrumo priemonės yra pakankamos rizikos valdymui.

- **Poregistraciniai veiksmingumo tyrimai**

Nėra numatytų poregistracinių veiksmingumo tyrimų registruojamam vaistiniam preparatui.

- **Rizikos mažinimo priemonės**

Įprastos farmakologinio budrumo bei rizikos valdymo priemonės yra siūlomos registruojamam vaistiniui preparatui.

4.6. NAUDOS IR RIZIKOS SANTYKIS

Vaistinis preparatas teikiamas registruoti pagal generinę paraišką. Vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas ir saugumas grindžiami referencinio vaistinio preparato bylos duomenimis. Duomenų apie veikliosios vaistinio preparato medžiagos ketorolako veiksmingumą ir saugumą pakanka.

Registracijai teikiamo vaistinio preparato *Ketorolac trometamol eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas* naudos ir rizikos santykis yra palankus.

4.7. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

Vaistinio preparato PCS atitinka su referencinio vaistinio preparato atitinkamų skyrių duomenimis. PL paruoštas tinkamai.

4.8. KLAUSIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES

Esminiai prieštaravimai

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

4.9 IŠVADA

Remiantis klinikiniais duomenimis, vaistinį preparatą *Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas* siūloma registruoti.

Terapinės indikacijos

Ketorolac trometamol ELETIS injekcinis tirpalas skirtas vidutinio ar stipraus ūminio pooperacinio skausmo trumpalaikiam (iki 2 parų) malšinimui.

4.11 REKOMENDUOJAMOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS

Vaistinio preparato klasifikacija

Receptinis vaistinis preparatas.

APŽVALGA APIE VAISTINĮ PREPARATĄ*

Bendroji informacija

Vaistinis preparatas Ketorolac trometamol Eletis 30 mg/ml injekcinis tirpalas registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

Farmacinė dalis

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – ketorolako trometamolis, gerai žinoma bei aprašyta Europos farmakopėjoje. Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Kvalifikuoto asmens patvirtinimas, kad veiklioji medžiaga gaminama pagal GGP reikalavimus pateiktas. Gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Byloje pateikti veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo serijų analizės sertifikatai. Visi tirti kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus.

Gatavo produkto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos (natrio chloridas, dinatrio edetatas, etanolis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo) yra gerai žinomos ir plačiai naudojamos farmacijos pramonėje. Pagalbinių medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Apibendrinant pateikiamus referencinio ir registruojamo vaistinių preparatų palyginamuosius tyrimus, galima teigti, jog farmacinis ekvivalentiškumas tarp šių preparatų įrodytas.

Gatavo produkto gamybos procesas kontroliuojamas tinkamai.

Gatavo produkto specifikacijos kokybė yra priimtina, ji sudaryta remiantis ES gairių, Europos farmakopėjos bei ICH Q6A gairių reikalavimais. Specifikacijoje reglamentuojami priemaišų likučiai atitinka ICH gairių reikalavimus. Analizės procedūrų aprašymai pateikti, jų validacija atitinka ES gairių reikalavimus ir yra priimtini. Gamybos serijos atitinka specifikacijos reikalavimus.

Vaistinio preparato vidinė pakuotė – gintaro spalvos, I tipo stiklo ampulė su žymėjimu ampulės atidarymui. Talpyklės medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėjos, Europos komisijos reglamento reikalavimus.

Gatavo produkto stabilumo tyrimai vykdyti pagal ICH gairių reikalavimus. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis, vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Vaistinį preparatą reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Veikimo būdas ir sukeliamas poveikis

Ketorolakas slopina prostaglandinų sintezę ir gali būti laikomas periferiškai veikiančiu analgetiku, nes nebuvo įrodytas jo poveikis opioidų receptoriams. Tai nesteroidinis vaistinis preparatas, pasižymintis silpnu prieš uždegiminį ir karščiavimą mažinančiu poveikiu.

Terapinės indikacijos

Ketorolac trometamol ELETIS injekcinis tirpalas skirtas vidutinio ar stipraus ūminio pooperacinio skausmo trumpalaikiam (iki 2 parų) malšinimui.

Vartojimo metodas

Leisti į raumenis arba į veną

Išdavimo tvarka

Receptinis vaistinis preparatas