



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Noritate 10 mg/g krēms
(Metronidazolūm)

10-0045

Reģistrācijas apliecības turētājs:
A/S Kevelt, Igaunija

PAR sagatavošanas datums: 2010. gada februāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Noritate 10 mg/g krēms
Aktīvā viela	Metronidazolam
Zāļu forma, stiprums	Krēms, 10 mg/g
Farmakoterapeitiskā grupa	Pretmikrobu līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	D06BX01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S Kevelt, Igaunija
Reģistrācijas numurs	10-0045
Procedūra pabeigta	25.01.2010.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas A/S Kevelt, Igaunija zālēm Noritate 10 mg/g krēms. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 25.01.2010. līdz 24.01.2015.

Noritate 10 mg/g krēms ir recepšu zāles.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Metronidazolam ir ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Noritate 10 mg/g krēms ir paredzēts rozācijai (*acne rosacea*) ārstēšanai pieaugušajiem. Iedarbības pamatā ir pretiekaisuma un ietekme uz anaerobajiem mikroorganismiem. Nav paredzēta lietošana bērniem. Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

Zāles satur aktīvo vielu metronidazolu. Tas ir preprotozoju un antibakteriāls līdzeklis, kas ir aktīvs pret plašu patogēno mikroorganismu spektru. Lietojot lokāli, sistēmiskā iedarbība ir minimāla. Metronidazols izdalās galvenokārt urīnā nemainītā, oksidatīvo metabolītu un konjugātu veidā.

Zāles reģistrētas arī citās valstīs - Kanādā, Honkongā, ASV, Kiprā, Īrijā un Lielbritānijā.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

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 zāļu ražošanas vietā tiek ievēroti GMP standarti.

Aktīvā viela

Metronidazols (Metronidazolium – SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Metronidazola kvalitāte atbilst ASV Farmakopejas un Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts. Aktīvās vielas specifikācija izstrādāta atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts uzglabāšanas laiks - 5 gadi.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir krēms, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un ir aprakstītas Eiropas Farmakopejā. Produkta ražošanā nav izmantotas cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes vielas. Produkts nesatur ĢMO.

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.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 18 mēneši, glabājot temperatūrā 20°C līdz 25°C.

Secinājumi

Noritate 10 mg/g krēms ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās metronidazola īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par metronidazola drošības profilu nav iesniegti, bet atbilstoši ES Direktīvas 2001/83EK 10a pantam, lai reģistrētu plaši lietotas zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

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

Kopsavilkumā tiek analizētas metronidazola farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības. Metronidazola darbības efekts *acne rosacea* terapijā tiek pamatots ar tā pretiekaisuma darbību un efektu pret anaerobiem mikroorganismiem. Lietots lokāli, metronidazols ļoti mazos daudzumos nonāk sistēmiskā asinsritē. Secinājumos tiek norādīts, ka metronidazola lokāla lietošana *acne rosacea* gadījumā ir droša. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 8 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika posmu no 1977. gada līdz 1994. gadam. Izvilkumi no zinātniskās literatūras par metronidazola farmakodinamiskajām, farmakokinētiskajām un toksikoloģiskajām īpašībām neklīniskajos pētījumos aptver laika posmu no 1968. gada līdz 1994. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Noritate 10 mg/g krēms netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi metronidazolu 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.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Farmakokinētika

Pateicoties metronidazola labi zināmajām farmakokinētiskajām īpašībām un ilgajai klīniskajai pieredzei, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami. Farmakokinētisko pētījumu dati demonstrē, ka metronidazols, lietots lokāli, ļoti mazos daudzumos nonāk asinsritē.

Biopieejamības pētījumos, uzklājot 1 g krēma uz sejas veseliem indivīdiem, tika konstatēta vidējā maksimālā koncentrācija serumā, kas bija aptuveni 100 reīzu mazāk nekā pēc 250 mg lielas devas vienreizējas perorālas lietošanas. Maksimālā koncentrācija tika konstatēta 0,25-4 stundas pēc perorālas lietošanas un 6–24 stundas pēc krēma uzklāšanas uz ādas.

Iedarbības apjoms (zemlīknes laukums, AUC), ko radīja 1 g metronidazola vietēja lietošana, bija vienāds ar 1,36% no AUC pēc 250 mg lielas metronidazola devas vienreizējas perorālas lietošanas. Metronidazols izdalās galvenokārt urīnā nemainītā, oksidatīvo metabolītu un konjugātu veidā.

Ilgstoša lietošanas pieredze un klīniskie novērojumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Metronidazola lietošana klīniskajā praksē ir plaši atzīta. Metronidazols ir pretprotozoju un antibakteriāls līdzeklis. Precīzs iedarbības mehānisms uz *acne rosacea* nav zināms. 1% metronidazola krēmu lieto aplikācijām uz ādas *acne rosacea* terapijā pieaugušajiem. To lietošanas režīms ir divas reizes dienā vidēji 8 nedēļas. Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām.

Pateicoties metronidazola labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, metronidazola krēms tiek lietots *acne rosacea* ārstēšanai.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas metronidazola farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības; zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādīts, ka zāles ir plaši lietotas. To ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC punktu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 9 zinātniskās publikācijas un kopsavilkumi, kas aptver laika periodu no 1998. gada līdz 2006. gadam.

Klīniskais drošums

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām. Zāļu lietošanas laikā ir jāizvairās no apstrādāto ādas reģionu pakļaušanas ultravioletajam starojumam, kā arī metronidazola lietošana nav ieteicama pacientiem ar asins diskrazijām anamnēzē. Grūtniecības laikā zāles drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums mātei atsver iespējamo risku bērnam. Bērna zīdīšanas periodā zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar zāļu lietošanu, ir lokālas un viegli izteiktas, un tās ir - diskomforta sajūta ādā (dedzinoša un dzeloša sajūta), ādas kairinājums, acne rosacea pastiprināšanās. Metronidazola krēms ir ļoti labi panesams un drošs, un tam ir pozitīvs labuma /riska attiecību izvērtējums.

Ilgstoša lietošanas pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Metronidazolam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Metronidazola drošības 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 nav norādījis, vai funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK. Nav norādīts iesniegtā dokumenta versijas numurs un datums, kā arī iesniegtais FVSA nesatur visu nepieciešamo informāciju atbilstoši Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma dokumentu krājuma 9A sējuma "Cilvēkiem lietojamo zāļu farmakovigilances vadlīnijas" prasībām.

RAĪ uzdots pēcreģistrācijas periodā iesniegt iztrūkstošo informāciju.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Metronidazols ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ir noteikta 1988. gada 22. novembris. PADZ sinhronizācijas sarakstā lokāli lietojamam metronidazolam datu apkopošanas datums (DLP) ir noteikts 2008. gada novembris. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Pārreģistrācija paredzēta 24.01.2015

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 *“Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”* 7.8 punkta un 38. punkta prasībām. Konsultācijas ar pacientu grupām nav veiktas atbilstoši prasībām. RAĪ uzdots pēcreģistrācijas periodā iesniegt iztrūkstošo informāciju.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 2. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par A/S Kevelt, Igaunija zālēm Noritate 10 mg/g krēms pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Noritate 10 mg/g krēms klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „*acne rosacea* ārstēšanai” gadījumā.

Produkta informācija atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, 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 zālēm Noritate 10 mg/g krēms ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)