



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Clošanasol 0,5 mg/g ziede
(Clobetasoli propionas)

10-0598

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

JSC „Sveikuva”, Lietuva

PAR sagatavošanas datums: 2011. 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	Clošanasol 0,5 mg/g ziede
Aktīvā viela	Clobetasoli propionas
Zāļu forma, stiprums	Ziede, 0,5 mg/g
Farmakoterapeitiskā grupa	Dermatoloģisks līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	D07AD01 Ļoti stipras darbības (IV grupas) kortikosteroīdi.
Iesniedzēja nosaukums un adrese	UAB "SVEIKUVA", Veiveriņu g. 134, LT-46352 Kaunas, Lietuva
Procedūras numurs	10-0598
Procedūra pabeigta	26.11.2010.

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 JSC "Sveikuva", Lietuva zālēm Clošanasol 0,5 mg/g ziede. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 26.11.2010. līdz 25.11.2015.

Zāles ar nosaukumu Clošanasol 0,5 mg/g ziede līdz šim nav reģistrētas Latvijā. Nav datu par reģistrāciju citās valstīs.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Zāļu aktīvajai vielai klobetazona propionātam ir pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošības un efektivitātes profils.

Clošanasol 0,5 mg/g ziedi lokāli lieto īslaicīgai akūtu un smagu, neinfekciozu, ādas slimību ārstēšanai, kas reaģē attiecībā uz glikokortikosteroīdiem un izpaužas kā ilgstoša nieze vai hiperkeratoze, kad ārstēšana ar vājākas darbības glikokortikosteroīdiem nav sekmīga. Zāles lieto ekzēmas, atopiska dermatīta, psoriāzes un diskveida sarkanās vilkēdes ārstēšanā. Zāles lieto, uzklājot nelielu daudzumu ziedes uz ādas slimības skartajā vietā 1-2 reizes dienā.

Zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Clošanasol 0,5 mg/g ziede ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Clošanasol 0,5 mg/g ziede ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

1 g Clošanasol 0,5 mg/g ziedes satur 0,5 mg klobetazona propionāta. Clošanasol ziede ir balta, caurspīdīga. Tā ir pieejama iepildīta alumīnija tūbā, kas satur 25 g ziedes. Tūba kopā ar lietošanas instrukciju ievietota atsevišķā kartona kastītē. Palīgvielas ir propilēnglikols, sorbitāna seskvioleāts un baltais vazelīns.

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 visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Klobetazona propionāts (*Clobetasoli propionas* - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Klobetazona propionāta kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Aktīvo vielu ražo divas farmaceitiskās firmas. Vienam aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts. Otrs aktīvās vielas ražotājs iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (DMF/ASMF). Pievienota deklarācija, ka aktīvās vielas ražošanā netiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes produkti.

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

Aktīvai vielai ir veikti stabilitātes pētījumi atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām, pētījumi veikti parastos ilgtermiņa uzglabāšanas apstākļos, paātrinātos stabilitātes noteikšanas un stresa apstākļos. Pamatojoties uz iesniegtajiem stabilitātes pētījumu datiem un CEP ir akceptējams atkārtotas pārbaudes/uzglabāšanas laiks – 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir ziede, 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

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 ICH vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt”.

Secinājumi

Zāļu Clošanasol 0,5 mg/g ziede ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu Closanasol 0,5 mg/g ziede aktīvās vielas klobetazona propionāta farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 a pantu, 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 aktīvās vielas farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības (t. sk. analizējot reģistrējamo zāļu un *Dermovate ointment* šķīdības profilus, *in vitro permeability test*), kā arī analizēti dati par toksicitāti (pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem – pētījumos netika iegūti dati par mutagenitāti vai kancerogenitāti; pamatojoties uz veiktā lokālās tolerances testa datiem trušiem, zāļu lokālā panesamība novērtēta kā laba).

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantota 21 zinātniskā publikācija, kas ietver laika periodu no 1962. gada līdz 2007. gadam. Secinājumos eksperts norāda, ka preklīniskie drošības dati neatklāj īpašu risku cilvēkam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Closanasol 0,5 mg/g ziede netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi klobetazona propionātu 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

Zāļu Closanasol 0,5 mg/g ziede aktīvā viela ir klobetazona propionāts (*Clobetasoli propionas - SNN*).

Farmakokinētika

Klobetazola propionāts caur ragveida šūnu slāni viegli iekļūst ādā. Ādā tas netiek metabolizēts un caur ādu iekļūst organismā. Klobetazols tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Tas tiek izvadīts glikuronskābes konjugātu veidā un nelielā daudzumā neizmainītā veidā galvenokārt urīnā un mazākos daudzumos žultī. Klobetazola propionāta absorbcija caur ādu palielinās, ja to lieto uz maigas ādas jutīgos rajonos, uz ādas ar bojātu epidermu vai uz ādas, kuras bojājumu izraisījis kāds iekaisuma process. Klobetazola propionāta absorbciju palielina necaurlaidīgi pārsēji, kas sekmē temperatūras un ādas mitruma palielināšanos. Turklāt absorbcija tiek palielināta biežas zāļu lietošanas gadījumā vai, uzziežot uz plašas ādas virsmas.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Klobetazola propionāts ir visstiprākās darbības sintētisks glikokortikoīds lokālai lietošanai uz ādas. Ziedei ar koncentrāciju 0,05%, lietojot uz ādas, piemīt ļoti stipra pretiekaisuma, pretniezes, pretalerģiska un asinsvadus sašaurinoša darbība. Klobetazolam piemīt lipofīlas īpašības un tas viegli caur ādu nokļūst organismā. Pat pēc 2 g ziedes lietošanas tas var samazināt hipofīzes adrenokortikotropā hormona (AKTH) sekrēciju hipofīzes-virsnieru dziedzera ass nomākuma dēļ.

Pateicoties aktīvo vielu labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, Closanasol 0,5 mg/g ziede tiek lietota ekzēmas, atopiska dermatīta, psoriāzes un diskveida sarkanās vilkēdes ārstēšanā ārstēšanai.

Ir iesniegti *in vitro* veiktā salīdzinājuma pētījuma dati – *Clobederm ointment (tagad ar nosaukumu Closanasol) (Jelfa)* un *Dermovate (Schering-Plough)*. Pētījuma secinājumos ir norādītska abu zāļu aktīvo vielu farmaceitiskā pieejamība ir identiska, kas apliecina zāļu terapeitisko ekvivalenci.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas aktīvās vielas farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Aktīvo vielu 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 55 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1967. gada līdz 2002. gadam.

Klīniskais drošums

Glikokortikoīda potenciāli spēcīgās iedarbības dēļ Closanasol 0,5 mg/g ziedi ieteicams lietot ārstēšanas sākumā, neilgu laika periodu un uz nelielas ādas virsmas, 1-2 reizes dienā. Ziedi nedrīkst lietot zem gaisa necaurīdīga, cieši pieguļoša apģērba. Ārstēšana nedrīkst būt bez pārtraukuma ilgāka par 2 nedēļām. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro.

Closanasol ziedi nedrīkst lietot ja ir bakteriālas, vīrusu un sēnīšu izraisītas ādas infekcijas, *acne vulgaris* (pinnes), rozācija, perorāls dermatīts, pēc profilaktiskas vakcinācijas, paaugstinātas jutības gadījumā pret klobetazola propionātu vai citiem glikokortikosteroīdiem, vai kādu no zāļu palīgvielām, perianāla vai dzimumorgānu nieze, bērniem līdz 12 gadu vecumam. Zāles satur propilēnglikolu, kas var izraisīt ādas kairinājumu.

Nelietot zāles ilgāk par 2 nedēļām. Ja parādās paaugstinātas jutības pazīmes, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Kortikosteroīdu lietošana saistās ar sistēmisku nevēlamo blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no lietošanas uz plašas ādas virsmas un zāles bērniem no 12 gadu vecuma jālieto ar piesardzību. Nepieciešama periodiska virsnieru dziedzera garozas funkcijas kontrole.

Bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem, glikokortikosteroīdu sistēmisko blakusparādību risks ir augstāks, kortikosteroīdu terapija var nelabvēlīgi ietekmēt bērnu augšanu un attīstību.

Jāizvairās no zāļu kontakta ar acīm, gļotādām vai ievainojumiem. Nelietot ziedi ap acīm glaukomas vai kataraktas riska dēļ. Ar īpašu piesardzību zāles jālieto pacientiem ar psoriāzi, jo var būt slimības recidīvs, pastāv ģeneralizētas pustulozas psoriāzes un ādas disfunkcijas izraisītas sistēmiskas toksicitātes risks. Zāles uz sejas ādas, kā arī padusēs un cirkšņos drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumos. Pacientiem ar zemādas audu atrofiskiem bojājumiem (īpaši gados veciem pacientiem) zāles jālieto piesardzīgi. Ziedes lietošana grūtniecības un zīdīšanas laikā nav ieteicama. Var ietekmēt zāļu līdzekļus, kam ir imūnsupresīva vai imūnstimulējoša darbība, vakcinācijas rezultātus.

Iespējamās blakusparādības ir:

paaugstināta jutība (apsārtums, izsitumi, nieze, nātrene, dedzinoša sajūta ādā, alerģisks kontaktdermatīts), hiperkorticisma pazīmes, virspusējo asinsvadu paplašināšanās, lokāla ādas atrofija, strijas, plāna āda, pigmentācijas izmaiņas, hipertrihoze, simptomu paasināšanās, pustulāra psoriāze.

Ilgstošas un intensīvas lietošanas rezultātā var rasties lokālas atrofiskas izmaiņas ādā - āda kļūst plāna un veidojas strijas. Ļoti reti psoriāzes gadījumā iespējama slimības pustulārās formas attīstība.

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

Klobetazola propionātam kā aktīvajai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Aktīvās vielas 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 apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Klobetazola propionāts ir plaši lietota aktīvā viela, kura tiek izplatīta visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena nav noteikta. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 15.11.2013. Zāļu Clošanasol 0,5 mg/g ziede pārreģistrācija paredzēta 25.11.2015.

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 ir veiktas atbilstoši minētajām prasībām.

5. 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 UAB “SVEIKUVA” zālēm Clošanasol 0,5 mg/g ziede pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Clošanasol 0,5 mg/g ziede klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „*Īslaicīgai akūtu un smagu, neinfekciozu, ādas slimību ārstēšanai, kas reaģē attiecībā uz glikokortikosteroīdiem un izpaužas kā ilgstoša nieze vai hiperkeratoze, kad ārstēšana ar vājākas darbības glikokortikosteroīdiem nav sekmīga. Clošanasol lieto ekzēmas, atopiska dermatīta, psoriāzes un diskveida sarkanās vilkēdes ārstēšanā*” gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst QRD un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām un 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 ir atzīts kā pozitīvs, zāles Clošanasol 0,5 mg/g ziede ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
DMF/ASFM	Aktīvās vielas pamatlieta
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
TSE	transmisīvā spongiformā encefalopātija
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference (<i>International Conference on Harmonisation</i>)