



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Dioximin 600 mg tabletes
(diosminum)

11-0320

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
SIA ELVIM, Latvija

PAR sagatavošanas datums: 2011. gada oktobris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Dioximin 600 mg tabletes
Aktīvā viela	Diosminum
Zāļu forma, stiprums	Tabletes, 600 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Vazoprotektors
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C05CA03
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA ELVIM, Latvija
Reģistrācijas numurs	11-0320
Procedūra pabeigta	28.09.2011

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 SIA ELVIM, Latvija zālēm Dioximin 600 mg tabletes. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 28.09.2011. līdz 27.09.2016.

Zāles Dioximin 600 mg tabletes nav reģistrētas citās valstīs. Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

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

Dioximin 600 mg tabletes ir paredzēts lietot pieaugušajiem venozās un limfātiskās nepietiekamības simptomu (smaguma sajūta kājās, sāpes, nemierīgas kājas guļus stāvoklī) mazināšanai; papildterapijai kapilāru trausluma gadījumā, akūtu hemoroīdu simptomu ārstēšanai.

Dioximin 600 mg tabletes ir bezrecepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Dioximin 600 mg tabletes ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viena Dioximin 600 mg tablete satur 600 mg diosmīna.

Dioximin 600 mg tabletes krāsa ir rozā, ar dalījuma līniju, kas paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dališanai vienādās devās.

Dioximin 600 mg tabletes ir iepakotas PVH/alumīnija folijas blisterī pa 15, 30 vai 60 tabletēm.

Palīgvielas ir mikrokristāliska celuloze, kukurūzas ciete, polivinilpirolidons, magnija stearāts.

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

Diosmīns (*Diosminum* - *SNN*) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Diosmīna kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Aktīvās vielas ražotājs iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (DMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir ļaut 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 ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

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 – 3 gadi.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir tablete, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Ir analizēts produkta sastāvs, pamatota palīgvielu izvēle, izskaidrotas to funkcijas. Izvēlētās palīgvielas ir plaši lietotas zāļu ražošanā. Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas galaprodukta ražošanā lietotas netiek. Izmantotais magnija stearāts ir augu izcelsmes produkts, ko apliecina ražotājfirmas iesniegtā deklarācija. Tādēļ TSE pārnesšanas risks ir izslēgts.

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 nosacījumu „Uzglabāt oriģināliepakojumā”.

Secinājumi

Dioximin 600 mg tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās diosmīna īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par diosmīna drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 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 diosmīna farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, kā arī analizēti dati par toksicitāti. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 31 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1977. gada līdz 2008. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Dioximin 600 mg tabletes netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi diosmīnu 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 Dioximin 600 mg tabletes aktīvā viela diosmīns (*Diosminum-SNN*).

Farmakokinētika

Diosmīns uzsūcās 2 stundu laikā pēc perorālas lietošanas. Maksimālā koncentrācija tika sasniegta pēc 5 stundām. Saistīšanās ar vēnu audiem saglabājas līdz 96 stundām. Preparāts izdalās galvenokārt ar urīnu, nedaudz ar izkārnījumiem un žulti.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Dioximin ir venotonisks un vazoprotektīvs līdzeklis. Tas izraisa vēnu sašaurināšanos, palielina asinsvadu izturību un mazina asinsvadu caurlaidību.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas diosmīna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības; zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādījumi par zāļu plašu lietošanu. Diosmīna 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 58 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1984. gada līdz 2009. gadam. Secinājumos eksperts norāda, ka diosmīnam ir pozitīva lietošanas ieguvuma un riska attiecība, tās lietojot hroniskās venozās nepietiekamības un akūtu hemoroīdu terapijā.

Klīniskais drošums

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret diosmīnu un/vai kādu no palīgvielām, zīdīšanas laikā. Grūtniecības laikā zāles drīkst lietot tikai īpašas nepieciešamības gadījumā. Iespējama mijiedarbība ar aspirīnu, antiagregantiem, ar zālēm, kas tiek metabolizētas ar citohromu P450. Blakusparādības ir ļoti reti (kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi).

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

Diosmīnam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Diosmīna 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

Diosmīns ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena nav noteikta. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 31.10.2014. DLP noteikts 08.2014. Zāļu Dioximīn 600 mg tabletes pārreģistrācija paredzēta 27.09.2016.

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.

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 firmas SIA ELVIM zālēm Dioximin 600 mg tabletes pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Dioximin 600 mg tabletes klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „simptomātiskai sekojošu slimību ārstēšana: hroniska vēnu mazspēja, vēnu varikoze, virspusējs tromboflebīts, periflēbīts, flebotromboze, pēctrombotisks sindroms, pēctraumatiska tūska, hematoma” 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 firmas Evim Ltd., Latvija zālēm Dioximin 600 mg tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles 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>)