



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Devolet 600 mg apvalkotās tabletes

(Harpagophyti extractum siccum)

14-0209

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

**UAB "VVB",
Lietuva**

PNZ sagatavošanas datums: 2015. gada 9. jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm Dir. 2001/83/EK 16a. pants
Zāļu nosaukums	Devolet 600 mg apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Harpagophyti extractum siccum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes
Farmakoterapeitiskā grupa	tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	M09AX
Iesniedzēja nosaukums un adrese	UAB "VVB", 9-ojo Forto str. 70, Kaunas, LT-48179, Lietuva
Reģistrācijas numurs	14-0209
Procedūra pabeigta	30.09.2014

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un tradicionālu lietošanu, atbilstoši MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas UAB "VVB", Lietuva zālēm *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes*. Pēc reģistrācijas zālēm *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* mainīts reģistrācijas apliecības īpašnieks uz Proenzi s.r.o., Čehija. Turpmāk tekstā minēts jaunais reģistrācijas apliecības īpašnieks. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 30.09.2014. līdz 29.09.2019.

Reģistrējot zāles kā tradicionāli lietotas, nav nepieciešams zinātniski pierādīt zāļu efektivitāti, jo reģistrācija notiek pamatojoties tikai uz *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

Zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants – *iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm*.

Zāles ar nosaukumu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* nav reģistrētas citās ES valstīs. Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

II. ZĀĻU RAKSTUROJUMS

Zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* aktīvā sastāvdaļa ir harpagofita saknes sausais ekstrakts. Tās ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles noteiktām indikācijām, kas balstītas uz ilgstošu lietošanas pieredzi.

Devolet 600 mg apvalkotās tabletes kā tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles paredzētas nelielu locītavu sāpju mazināšanai pieaugušajiem.

Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem jālieto pa 1 tabletei divas reizes dienā, viena tablete no rīta un otra – vakarā. Devu var palielināt līdz 2 tabletēm divreiz dienā, ja pacientam sāpes nemazinās 3-5 dienu laikā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu ūdens daudzumu. Tabletes nedrīkst sakošļāt. Zāles nedrīkst lietot ilgāk par 4 nedēļām. Šīs zāles nav piemērotas pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Devolet 600 mg apvalkotās tabletes ir bezrecepšu zāles.

Reģistrācija ir pamatota tikai uz harpagofita saknes sausā ekstrakta kā tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu ilgstošu lietošanu, kas ir vairāk kā 30 gadi pasaulē un 15 gadi Eiropas Savienībā. Tiek pieņemts, ka harpagofita aktīvā viela iridoīdu glikozīdi jeb harpagozīdi ieņem nozīmīgu vietu zāļu efektivitātē.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

III. KVALITĀTES ASPEKTI

1 apvalkotā tablete satur 600 mg harpagofita saknes sausā ekstrakta (*Harpagophyti extractum siccum*) (ekstraģents - ūdens), kas atbilst 900 – 1500 mg harpagofita saknes (*Harpagophytum procumbens* DC. un/vai *zeyheri* Decne, radix).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 169,5 mg laktozes monohidrāta un 20,3 mg saharozes

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: pulverveida celuloze, laktozes monohidrāts, nātrija cietes glikolāts (A tips), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, saharoze, titāna dioksīds (E171), hipromeloze, mikrokristāliskā celuloze, stearīnskābe.

Devolet 600 mg apvalkotās tabletes ir baltas, iegarenas formas apvalkotā tabletes ar gludu virsmu.

Zāles *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* ir pieejamas PVH/PVDH - alumīnija blisteros, kas ievietoti kartona kastītē. Iepakojumi satur 30, 60 un 90 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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.

III.1.1 S.1 Augu droga

Harpagofīta saknes sausais ekstrakts tiek iegūts no harpagofīta saknes drogas, kas ir aprakstīta Eiropas farmakopejā. Ārstniecības augs latīniskais nosaukums: *Harpagophytum procumbens* vai *Harpagophytum zeyheri*, drogas nosaukums: *Harpagophyti radix*. Drogas un natīvā sausā ekstrakta attiecība: 1,5 – 2,5 : 1, ekstrakts: ūdens ekstraktu pagatavošanai (Ph. Eur. 04/2012:2249). Augu drogas specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu drogas kvalitāti un atbilst spēkā esošās Eiropas farmakopejas prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda drogas atbilstību prasībām.

III.1.2 S.2 Aktīvā viela

Zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* aktīvā viela ir Harpagofīta saknes sausais ekstrakts (*Harpagophyti extractum siccum*). Tas ir iekļauts 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 specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu aktīvās vielas kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi harpagofīta saknes sausajam ekstraktam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato harpagofīta saknes sausā ekstrakta kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām glabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 36 mēnešus. Uzglabāšanas un transportēšanas nosacījumi: Sargāt no gaismas, mitruma un paaugstinātas temperatūras.

III.1.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Devolet 600 mg apvalkotās tabletes ir baltas, iegarenas formas apvalkotās tabletes ar gludu virsmu.

Zāles *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* satur šādas palīgvielas: pulverveida celuloze, laktozes monohidrāts, nātrija cietes glikolāts (A tips), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, saharoze, titāna dioksīds (E171), hipromeloze, mikrokristāliskā celuloze, stearīnskābe.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (apvalkotā tablete) 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 ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

P.4 Palīgvielu kontrole

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Lielākā daļa no galaprodukta ražošanā izmantotām palīgvielām ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes. Palīgvielu, kuras nav iekļautas Eiropas farmakopejā, kvalitāte tiek kontrolēta saskaņā ar gatavā produkta ražotāja kvalitātes specifikācijām.

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 iepakotas PVH/PVDH/ alumīnija blisterī.

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 – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25⁰C.”.

III.1.3 Secinājumi

Zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* 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 *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* nepārtrauktu kvalitāti.

III.1 NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Reģistrācijas iesnieguma veidam nav iespējams novērtēt, vai *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* fitoķīmisko sastāvdaļu pārbaudes drošuma standarti atbilst mūsdienu Labas Laboratoriskās prakses un drošuma pārbažu standartiem.

Produkts ir tradicionālas augu izcelsmes zāles. Nav iesniegti jauni preklīniskie pētījumi. Eksperta ziņojums par drošumu sniedz pārskatu par pieejamo literatūru. Informācija, kas iesniegta, lai pamatotu tradicionālu lietošanu, ir pietiekama un tādējādi pilnīgas drošuma standarta pētījumu paketes iztrūkums ir pieļaujams saskaņā ar vadlīniju EMEA/HMPC/32116/05.

Reģistrācijas pieteicējs ir iesniedzis pārskatu par aktīvās vielas *Harpagophytum procumbens DC un/vai Harpagophytum zeyheri Decne, radix* izcelsmi un tradicionālo pielietojumu medicīnā vairāk kā30 gadus pasaulē un 15 gadus Eiropas Savienībā, pamatojoties uz publikācijām. Secināts, ka zāļu sastāvdaļu izraisīta akūta vai hroniska toksiska efekta vai genotoksiskas

iedarbības iespēja maz ticama. *Harpagophytum procumbens DC un/vai Harpagophytum zeyheri Decne, radix* lietošanas pieredze ir sen zināma. Jauni fakti par drošuma profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantu, lai reģistrētu tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums un pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju. Eksperta kopsavilkuma un pārskata veidošanā ir izmantotas 46 zinātniskas publikācijas par laika periodu no 1958. līdz 2012. gadam.

Pamatojoties uz minēto eksperta kopsavilkumu/pārskatu par neklīnisko dokumentāciju/literatūras avotiem var secināt, ka tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm ir pieņemams lietošanas drošuma profils.

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

Nemot vērā zāļu aktīvās vielas *Harpagophytum procumbens DC vai Harpagophytum zeyheri Decne, radix* ilgstošas lietošanas pieredzi medicīnā, jauni vai papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

Vides riska novērtējums augu izcelsmes produktiem nav nepieciešams atbilstoši vadlīnijai CPMP/SWP/4447/00.

III.2 KLĪNISKIE ASPEKTI

Šis ir pieteikums nacionālai reģistrācijas procedūrai, ko iesniedzis reģistrācijas pieteicējs UAB "VVB", Lietuva atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam (tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanas kārtība).

Zālēm *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* līdzīgi produkti ar identisku sastāvu, formu un lietošanas indikācijām medicīniskiem mērķiem tiek lietoti vairāk nekā 30 gadus, no tiem vismaz 15 gadus Eiropas Ekonomikas zonā.

III.3.1 Klīniskā efektivitāte

Tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanai nav nepieciešami klīniskās efektivitātes dati. Tomēr MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 61.pantā ir prasība pieteicējam iesniegt bibliogrāfiskus vai eksperta sagatavotus pierādījumus vai nu par reģistrējamo zāļu, vai par līdzvērtīga produkta medicīnisku lietošanu vismaz 30 gadu ilgā periodā, no tiem vismaz 15 gadus Eiropas Ekonomikas zonā.

Līdzvērtīgas zāles ir reģistrētas Vācijā kopš 1978. gada.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums un pārskats par klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas *Harpagophytum procumbens DC un/vai Harpagophytum zeyheri Decne, radix* farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošums.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 62 zinātniskas publikācijas par laika periodu no 1958. līdz 2012. gadam.

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkumu un pārskatu par klīnisko dokumentāciju/literatūras avotiem var secināt, ka zāļu lietošana ir efektīva un droša minēto indikāciju gadījumā. Nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai. Tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu efektivitāte tiek pierādīta ar ilgstošu lietošanu un pieredzi.

III.3.2 Klīniskais drošums

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, kā arī zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāles ir kontraindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai kādu citu zāļu sastāvdaļu. Pieredzes trūkuma dēļ šīs zāles nerekomendē bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, jāievēro piesardzība šo zāļu lietošanā, bet pacienti, kuriem ir kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūla, nedrīkst lietot harpagofīta sakni saturošus līdzekļus.

Šīs zāles satur saharozi un laktozi. Attiecīgi brīdinājumi atspoguļoti zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Pamatojoties uz bibliogrāfisku drošuma datu pārskatu, eksperta ziņojumu un iesniegtajiem papildus datiem, zālēm nav pierādīta kaitīga ietekme, lietojot pie norādītajiem nosacījumiem. Nav iebildumu, kas varētu kavēt zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* reģistrāciju atbilstoši ES Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam.

IV. KONSULTĀCIJAS AR PACIENTU GRUPĀM PAR LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS SAPROTAMĪBU

Saskaņā ar Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām noteikto ir veiktas konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, lai nodrošinātu, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama.

Tests ir veikts ar zāļu ArthroStop (*Harpagophytum procumbens DC un/vai Harpagophytum zeyheri Decne, radix*; Walmark, a.s., Čehija) lietošanas instrukciju čehu valodā. Iesniegts apvienoto datu ziņojums (*Bridging Report*), kas apliecina, ka zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* lietošanas instrukcija ir identiska testa veikšanai izmantotajai un iesniegtā lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Apkopotais ziņojums ir akceptējams.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Galvenie zāļu kvalitāti raksturojošie parametri ir labi definēti un kontrolēti. Iesniegtā ķīmiskā un farmaceutiskā dokumentācija par *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* ir atbilstoša un apmierinoša kvalitātē.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 5. pielikuma V.daļas *Augu izcelsmes zāles* prasībām).

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 iesniegtajiem datiem, ZVA ir atzinusi, ka Proenzi s.r.o., Čehija, zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* ieguvuma/riska līdzsvars ir pozitīvs, lietojot pie apstiprinātajām indikācijām. Ir sniegti pietiekami pierādījumi un tās var atzīt par tradicionāli lietotām. Jauni preklīniskie vai klīniskie drošuma riski nav identificēti. Zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Devolet 600 mg apvalkotās tabletes* pārreģistrācija paredzēta 2019. gada. 29. septembrī.