



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni
iekšķīgai lietošanai, šķīdums
(Dimenhydrinatum)**

Reģ. Nr. 16-0130

Reģistrācijas apliecības turētājs :
Maximilian Pharma e.U.,
Austrija

PAR sagatavošanas datums: 2016. gada jūlijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums
Aktīvās viela	Dimenhydrinatum
Zāļu forma, stiprums	Pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums
Farmakoterapeitiskā grupa	Pretreiboņa līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N07CA
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Traubengasse 4/5, Gramatneusiedl, 2440, Austrija
Procedūras numurs	16-0130
Procedūra pabeigta	14.07.2016.

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Maximilian Pharma e.U., Austrija, zālēm Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 14.07.2016. līdz 13.07.2021.

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

Zāles nav reģistrētas citās valstīs.

Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

Zāļu raksturojums

Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums ir bezrecepšu zāles.

Zāles paredzēts lietot šādos gadījumos:

- dažādas ģenēzes reibonis;
- dažādas ģenēzes slikta dūša un vemšana;
- ceļojuma slimība.

Zāļu lietošanas devas pieaugušajiem un bērniem no 14 gadu vecuma ir 20 - 40 pilieni (atbilst 50 - 100 mg dimenhidrināta) ik 4 - 6 stundas (maksimālā dienas deva ir 400 mg); bērniem no 6 līdz 14 gadu vecumam - 10 - 20 pilieni (atbilst 25 - 50 mg dimenhidrināta) ik 6 - 8 stundas (maksimālā dienas deva ir 150 mg dimenhidrināta). Zāles nav paredzētas lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

1 ml (37 pilieni) satur: 92,5 mg dimenhidrināta, kā arī sekojošas palīgvielas – etilspirtu un propilēnglikolu.

.Zāļu forma: pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums.

Apraksts: dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

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.

II.2 Aktīvā viela

Aktīvā viela

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir dimenhidrināts

INN nosaukums: Dimenhydrinate

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC): 2-Benzhidriloksi-N,N-dimetil-etānamīns; 8-hlor-1,3-dimetil-7H-purīn-2,6-dions

CAS No: 524-87-5

Molekulārā formula: C₂₄H₂₈ClN₅O₃

Mol. masa: 469,96 g/mol

Aktīvā viela ir difenilhidramīna 8- hlorteoofilīna sāls, kura sastāv no 53,0 – 55,5% difenilhidramīna un 44,0 – 46,5% 8-hlorteoofilīna. Dimenhidrināts ir aprakstīts Eiropas farmakopejā un aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas normatīvo aktu prasībām. Dimenhidrināta kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti dimenhidrināta sēriju analīžu sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Zāļu Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums 1 ml (37 pilieni) satur 92,5 mg dimenhidrināta, kā arī palīgvielas etilspirtu (96%) un propilēnglikolu.

Zāles ir iepakotas brūna stikla pudelītē ar uzskrūvējamu polietilēna (ABPE) vāciņu un ABPE pipeti. Iepakojuma lielums 20 ml.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

P.3 Ražošana

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina procesa kvalitāti, stabilitāti un atkārtojamību.

P.4 Palīgvielu kontrole

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Visas galaprodukta ražošanā izmantotās *palīgvielas* ir aprakstītas Eiropas farmakopejā, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, lietojot farmakopejas metodes. Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas vai jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek izmantotas.

P.5 Galaprodukta kontrole

Visas galaprodukta izlaides sērijas tiek kontrolētas atbilstoši tā kvalitātes specifikācijai, kurā ietverti šo zāļu formu raksturojošie parametri. Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati.

Dokumentācijai ir pievienoti galaprodukta vairāku sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina zāļu kvalitātes atbilstību to specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Brūna stikla pudelīte (III tipa), 20ml, ar uzskrūvējamu ABPE vāciņu un ABPE pipeti. Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācijas apstiprina tā piemērotību zāļu iepakojšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts sekojošs uzglabāšanas laiks: 3 gadi.

Derīguma termiņš lietošanas laikā (pēc pirmās atvēršanas): 60 dienas (2 mēneši).

Zāles jāuzglabā temperatūrā līdz 25°C; oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums 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 zāļu Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

Aktīvās vielas dimenhidrināta farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par to drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Savienības Direktīvas 2001/83/EK 10a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Neklīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā tiek analizētas aktīvās vielas dimenhidrināta farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīts dimenhidrināta lietošanas drošums.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2011. gada aprīli (ir iesniegts eksperta *curriculum vitae*).

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 56 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1971. gada līdz 2011. gadam, ieskaitot drošuma ziņojuma datus par laika periodu no 2005. gada līdz 2008. gadam.

Eksperts norāda, ka zāļu aktīvā viela ir labi zināma, plaši lietota viela - tās reģistrācija Austrijā tika veikta 1953. gadā (kā apvalkotās tabletes// šķīdums injekcijām vai infūzijām). Drošuma ziņojumā par laika periodu no 2005. gada līdz 2008. gadam nav bijušas izmaiņas reģistrācijas statusā. Šajā laika periodā nav veiktas regulatoras darbības (t. i., reģistrācijas atsaukšana vai apturēšana, izplatīšanas ierobežojumi, klīnisko pētījumu apturēšana, dozēšanas izmaiņas, izmaiņas mērķa populācijā vai indikācijās, izmaiņas zāļu formā) drošuma apsvērumu dēļ, nav saņemta informācija par jauniem nevēlamo blakusparādību gadījumiem.

Kopsavilkumā eksperts analizē dimenhidrināta farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības (ņemot vērā aktīvās vielas sastāvdaļas: *diphenhydramine*, *8-chlorotheophylline*; analizējot arī antiholīnērgisko aktivitāti). Izvērtējot dimenhidrināta toksicitātes datus, eksperts norāda, ka difehidramīnam tika noteikti pozitīvi dati mutagenitātes skrīninga testā ar baktērijām, bet zīdītāju šūnās tas neuzrādīja mutagēnitāti. Pētījumos ar žurku tēviņiem tika konstatēta kancerogēna darbība - astrocitomas vai gliomas un alveolāras/bronhiolāras neoplāzijas, bet tas netika novērots ar citām sugām. (Turklāt zāles nav paredzētas ilgstošai lietošanai).

Eksperts atzīmē, ka dimenhidrināts devās, kas pārsniedz terapeitiskās devas, var izraisīt eiforiju. Akūtu intoksikāciju var izraisīt zāļu lietošana devā 750 - 1250 mg. Fatāls iznākums var būt bērniem, lietojot devu, mazāku par 500 mg, pieaugušajiem - 20 - 40 mg/kg. Pētījumos netika konstatēti dati par teratogenitāti; dimenhidrināts nelielā daudzumā izdalās mātes pienā.

Secinājumos eksperts norāda, ka dimenhidrināta ieguvuma un riska attiecība saglabājas pozitīva.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma datiem, var secināt, ka dimenhidrināts ir labi zināmas un efektīvas zāles.

Eksperta kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju. Ņemot vērā dimenhidrināta plašu lietošanu medicīnā, jauni/papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)

Vides riska novērtējums ir iesniegts. Bet, tā kā paredzamās zāļu koncentrācijas ūdens vidē aprēķinātā vērtība ($PEC_{\text{surfacewater}}$, 1. fāzes pētījums) ir 2 $\mu\text{g/l}$, kas saskaņā ar vadlīnijas ‘*Guideline on the Environmental Risk Assessment of medicinal Products for Human Use*’ (EMEA/CHMP/SWP/4447/00) 4.2. punktu ievērojami pārsniedz robežvērtību (0,01 $\mu\text{g/l}$), un līdz ar to dimenhidrināta biokoncentrācijas potenciāls ir ļoti augsts, līdz 2016. gada beigām tiks iesniegts vides riska novērtējuma 2. fāzes pētījums.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

IV.2 Farmakokinētika

Ņemot vērā aktīvās vielas difenhidramīna labi zināmās farmakokinētiskās īpašības un ilgo klīnisko pieredzi, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Dimenhidrāts labi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta (> 90%). Asinīs tas sadalās par difenhidramīnu un 8-hloroteofilīnu. Iedarbība sākas ½- 1 stundu pēc lietošanas un ilgst 3-6 stundas. Dimenhidrināts metabolizējas aknās (aptuveni 50%) un izdalās ar urīnu metabolītu veidā. Difenhidramīna eliminācijas pusperiods ir 3,3 stundas (2,4 - 8 stundas), saistīšanās spēja ar plazmas olbaltumvielām - 85 - 98%; izdalīšanās notiek 96 stundu laikā metabolītu (65%) veidā.

IV.2 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Zāļu aktīvas vielas dimenhidrināta lietošana klīniskajā praksē ir plaši atzīta. Pateicoties dimenhidrināta labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, dimenhidrināts tiek lietots reiboņa, sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai.

Dimenhidrināts pieder H₁ receptoru blokatoru grupai, kas darbojas pret reiboņiem un vemšanu. Dimenhidrināts ir difenhidramīna un teofilīna sāls. Difenhidramīns ir etanolamīna derivāts ar antihistamīnu (H₁), antiholīnērgisku un centrālu sedatīvu iedarbību.

IV.3 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2011. gada aprīli.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 52 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1971. gada līdz 2011. gadam, ieskaitot drošuma ziņojuma datus par laika periodu no 2005. gada līdz 2008. gadam.

Eksperts norāda, ka zāļu aktīvā viela ir labi zināma, plaši lietota viela - tās reģistrācija Austrijā tika veikta 1953. gadā (kā apvalkotās tabletes// šķīdums injekcijām vai infūzijām). Drošuma ziņojumā par laika periodu no 2005. gada līdz 2008. gadam nav bijušas izmaiņas reģistrācijas statusā. Šajā laika periodā nav veiktas regulatoras darbības (t. i., reģistrācijas atsauksana vai apturēšana, izplatīšanas ierobežojumi, klīnisko pētījumu apturēšana, dozēšanas izmaiņas, izmaiņas mērķa populācijā vai indikācijās, izmaiņas zāļu formā) drošuma apsvērumu dēļ, nav saņemta informācija par jauniem nevēlamo blakusparādību gadījumiem.

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem, kopsavilkumā eksperts analizē zāļu lietošanas efektivitāti *vertigo*, pēcoperācijas, grūtniecības perioda sliktas dūšas un vemšanas terapijā un drošuma aspektus (nevēlamās blakusparādības, pārdozēšanu, mijiedarbību ar citām zālēm).

Secinājumos eksperts norāda, ka dimenhidrināts ir efektīvas zāles norādīto indikāciju gadījumā, tam ir labvēlīgs drošuma profils, ja tiek ievērotas lietošanas rekomendācijas.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāļu lietošanas kontrindikācijas: paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai kādu no palīgvielām; porfirija; astmas paasinājums; feohromocitoma; epilepsija, eklampsija; slēgta kakta glaukoma; kuņģa-zarnu trakta stenoze; ileuss; prostatas hiperplāzija ar urīna retenci; vienlaikus un līdz 2 nedēļām pēc MAO inhibitoru lietošanas; grūtniecības 3. trimestris.

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar *Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92.5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums* lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam *Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92.5 mg/ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums* drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Lietošanas instrukcijas saprotamības tests

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir veiktas saskaņā ar LR Ministru kabineta noteikumos Nr.57 "Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām" 7.8 punkta un 38. punkta prasībām.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas EK 92/27/EEK prasībām Latvijā. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota latviešu valoda. Testēšanā piedalījās 20 subjekti. Testa rezultāti tika vērtēti pozitīvi, tika atrastas atbildes uz vairāk nekā 80% jautājumu, testa personas saprata atbilžu būtību un spēja secināt, kā atbilstošā situācijā rīkoties. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm *Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums* pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu *Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums* aktīvo vielu klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

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 pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums firmas **Maximilian Pharma e.U., Austrija**, zālēm **Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums** ir atzīts kā pozitīvs, zāles reģistrētas Latvijā.

Reģistrācijas iesniedzējs ir pēc zāļu reģistrācijas ir apņēmis noteiktā laikā veikt vides riska novērtējuma 2. fāzes pētījumus (skatīt IV.6 punktu).

Zāļu Dimenhydrinat Maximilian Pharma 92,5 mg/ ml pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums pārreģistrācija paredzēta 13.07.2021.