



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Nelladel apvalkotās tabletes

**(Divškautņu asinszāles lakstu sausais ekstrakts;
sudrabsveces sakneņu sausais ekstrakts)**

Reģ. Nr. 16-0178

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
Idelyn s.r.o., Čehija**

PNZ sagatavošanas datums: 2016. gada novembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm Dir. 2001/83/EK 16a. pants
Zāļu nosaukums	Nelladel apvalkotās tabletes
Aktīvās viela	Divškautņu asinszāles lakstu sausais ekstrakts Sudrabsveces sakneņu sausais ekstrakts;
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes
Farmakoterapeitiskā grupa	Citi ginekoloģiski līdzekļi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	G02CX
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Idelyn s.r.o., Oldřichovice 44, Třinec, 739 61, Čehija
Procedūras numurs	16-0178
Procedūra pabeigta	28.10.2016

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un tradicionālu lietošanu, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Idelyn s.r.o., Čehija zālēm Nelladel apvalkotās tabletes.

Zāļu Nelladel apvalkotās tabletes reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants – *iesniegums tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm.*

Reģistrējot zāles kā tradicionāli lietotas, nav nepieciešams zinātniski pierādīt, ka zāles ir efektīvas, jo reģistrācija notiek pamatojoties tikai uz Nelladel apvalkotās tabletes kā tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

Nelladel apvalkotās tabletes ir bezrecepšu zāles.

Zāles Nelladel apvalkotās tabletes lieto, lai samazinātu menopauzes simptomus, ieskaitot karstuma viļņus, nakts svīšanu, ieskaitot profūzu svīšanu, nedaudz pazeminātu garastāvokli un nelielu trauksmi, pamatojoties tikai uz ilgstošu lietošanas pieredzi.

Zāļu aktīvās sastāvdaļas ir divškautņu asinszāles lakstu sausais ekstrakts un sudrabsveces sakneņu sausais ekstrakts.

Zāļu raksturojums

Terapeitiskās indikācijas: tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, ko lieto, lai samazinātu menopauzes simptomus, ieskaitot karstuma viļņus, nakts svīšanu, ieskaitot profūzu svīšanu, nedaudz pazeminātu garastāvokli un nelielu trauksmi. Šo zāļu lietošana minēto indikāciju gadījuma balstīta tikai uz ilgstošu lietošanas pieredzi.

Sievietēm ar sūdzībām par menopauzes izraisītiem simptomiem jālieto 1 tablete dienā. Ja iespējams, tabletes vienmēr jālieto vienā un tai pašā laikā (no rīta vai vakarā). Vesela tablete jānorij ar pietiekamu daudzumu šķidruma. Nesakošļāt tableti.

Ja simptomi 6 nedēļu laikā pasliktinās vai neuzlabojas, jākonsultējas ar ārstu vai kvalificētu medicīnas speciālistu.

Pediatriskā populācija

Nelladel nav piemērota lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Apraksts: Apvalkotā tablete.

Dzeltenas krāsas, lēcas formas apvalkotās tabletes, bez dalījuma līnijas.

Katra Nelladel apvalkotā tablete satur 300 mg divšķautņu asinszāles lakstu sausā ekstrakta (3,5-6:1, ekstrakts: etilspirts, 60% (masas %)) un 6,4 mg subrabsveces sakneņu sausā ekstrakta (4,5-8,5:1, ekstrakts: 60% etilspirts (tilp.%)).

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

Aktīvās vielas ir: divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum* L) lakstu sausais ekstrakts (3,5-6:1, ekstrakts: 60% etilspirts (masas %)) un sudrabsveces (*Cimicifuga racemosa* (L) Nutt.) sakneņu sausais ekstrakts (4,5-8,5:1, ekstrakts: 60% etilspirts (tilp.%)). Divšķautņu asinszāles lakstu ekstrakts ir kvantificēts, tā kvalitāte atbilst Eiropas farmakopejas monogrāfijas “St. John’s Worth dry extract, quantified” prasībām.

Aktīvo vielu kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvās vielas tiek ražotas saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

un atbilstoši EK Direktīvas prasībām. Laktozes monohidrāts – vienīgā dzīvnieku izcelsmes palīgviela. TSE/BSE-deklarācijas pievienotas un ir deklarēts, ka magnija stearāta ražošanas procesā tiek izmantotas tikai augu izcelsmes izejvielas, un stearīnskābe ir iegūta no palmu eļļas.

P.5 Galprodukta 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. Galprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Oriģinālais iepakojums satur 30, 60 vai 90 tabletes.

Nelladel apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/PVdH –alumīnija blisteros un ievietotas kartona kastītēs.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācijas apstiprina tā piemērotību zāļu iepakojšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galprodukta stabilitāte

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

Secinājumi

Kvalitātes dokumentācija zālēm Nelladel apvalkotās tabletes ir apmierinoša un pamatā atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu 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 nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Iesniegums zāļu Nelladel apvalkotās tabletes reģistrācijai nacionālajā procedūrā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 16a pantu - *iesniegums tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm.*

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Dokumentācijā ir iesniegts eksperta kopsavilkums par neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2013. gada 12. decembri. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantoti 3 neklīnisko pētījumu ziņojumi par mutagenitāti; 35 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1982. gada līdz 2012. gadam, kā arī atsauces, citējot *HMPC Assessment Report on Hypericum perforatum L., herba, dated 12 November 2009 (Doc. Ref.: EMA/HMPC/101303/2008)*; *HMPC Assessment Report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma, dated 25 November 2010 (Doc. Ref. EMA/HMPC/3968/2008)*; *ESCOP Monograph. Cimicifuga rhizome (Black Cohosh), ESCOP Monographs Second edition. ESCOP 2003*; Wang YJ, Dou J, Cross KP, Valerio LG, Jr. *Computational analysis for hepatic safety signals of constituents present in botanical extracts widely used by women in the United States for treatment of menopausal symptoms. Regul Toxicol Pharmacol 2011 Feb;59(1):111-24*; kā arī: *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Guideline on the assessment of genotoxic constituents in herbal substances/preparations (EMA/HMPC/107079/2007) dated 31.10.2007*; *OECD Guideline for Testing of Chemicals, section 4, No. 471, 1997*; *Commission of the European Communities. Council Regulation (EC) No. 440/2008, B.13/14: "Mutagenicity – Reverse Mutation Test using Bacteria", dated May 30, 2008*; *European Medicines Agency. Action plan for herbal medicines 2010-2011 (EMA/831327/2009). Endorsed by Heads of Medicines Agencies 13.04. 2010.*

Kopsavilkumā eksperts analizē katras sastāvdaļas drošuma aspektus, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības.

Eksperts analizē divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum L*) sastāvā esošās vielas un to lomu antidepressīvā efekta nodrošināšanā, kā arī anksiolītiskās, sedatīvās īpašības.

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem par divšķautņu asinszāli, netika identificētas būtiskas nevēlamās blakusparādības, izņemot zāļu mijiedarbību ar CYP izoenzīmu vai P-glikoproteīna starpniecību. Netika konstatēti dati par divšķautņu asinszāles iespējamiem nevēlamiem mijiedarbības aspektiem ar citām augu izcelsmes vielām, t. sk. sudrabsveci (*Cimicifuga*) (nav ziņojumu par farmakoloģisko vai farmakokinētisko mijiedarbību starp divšķautņu asinszāli un sudrabsveci). Novērtējot akūtu un subakūtu toksicitāti, nav konstatēti būtiski riski. Analizējot zinātnisko publikāciju datus, ir dati par potenciālu fototoksicitāti, ko izraisa hipericīns, *Hypericum perforatum L* ekstrakti. Ņemot vērā vielas līmeni asinīs antidepressīvās terapijas ietvaros, ādas fototoksiskās reakcijas risks ir zems. Pārliecinoši dati par mutagenitāti netika iegūti (*Ames test, bacterial reverse mutation assay*). Izvērtējot reproduktīvo toksicitāti, pelēm netika konstatētas atšķirības starp *Hypericum extractum* (108 mg/kg) un placebo, bet *in vitro* izolētam hipericīnam tika konstatētas teratogēnās īpašības. Pamatojoties uz ilgstošās klīniskās lietošanas pieredzi, nevēlamās blakusparādības galvenokārt ir vieglas un to biežums ir zemāks, salīdzinot ar sintētisko antidepressantu lietošanu.

Sudrabsveci (*Cimicifuga*) estrogēnu ietekmējošās īpašības/estrogēnu receptoru afinitāte ir diskusiju jautājums, to izvērtējot proliferācijas paraugos ar estrogēnu receptoru pozitīvām audzēju šūnām. Papildus efekti ir osteoprotektīvs, autonomo nervu sistēmu ietekmējošs, samazinot karstuma viļņus, pagarinot miegu, prolaktīna inhibēšana, vazoaktīvs, antidepressīvs un antioksidatīvs efekts. Izvērtējot akūto p/o toksicitāti – LD₅₀ pelēm > 1000 mg/kg, žurkām > 500 mg/kg, trušiem > 70 mg/kg. Pētījumos netika iegūti par genotoksicitāti. Novērotās nevēlamās blakusparādības ir vieglas un galvenokārt saistītas ar aknu un muskuļu bojājumu.

Eksperts norāda, ka abām sastāvdaļām ir sinerģiska darbība.

Nav saņemti ziņojumi par *Hypericum perforatum L* un *Cimicifuga* nevēlamo mijiedarbību. *Ames* testā *Hypericum perforatum L* un *Cimicifuga* neuzrādīja mutagēnās īpašības, kā arī nav

iegūti dati par izmaiņām toksikoloģiskā, mutagēnā vai kancerogēnā profilā, sastāvdaļas lietojot vienlaicīgi.

Secinājumos eksperts norāda, ka zāļu sastāvdaļu lietošanas drošuma profils ir pieņemams, ko pamato ilgstošas empīriskās lietošanas pieredze, *in vitro* pētījumu dati, neklīnisko un klīnisko pētījumu dati, nav iegūta informācija par jauniem drošuma aspektiem kopš *ESCOP* monogrāfiju un *HMPC* novērtējuma ziņojumu publicēšanas.

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkumu par neklīnisko dokumentāciju, zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka zāļu lietošanas drošuma profils ir labvēlīgs, ievērojot piesardzības aspektus un kontraindikācijas.

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

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

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Zāļu *Nelladel* apvalkotās tabletes sastāvā ir divi augi – divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum L*) un sudrabsvece (*Cimicifuga*). Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 16a pantu tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrācija notiek pamatojoties uz to ilgdējo lietošanas pieredzi, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

IV.2 Farmakokinētika

Ir pierādīts, ka divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) inducē citohroma P450 izoenzīmus CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 un arī transporta P-glikoproteīnu. Tas izraisa farmakokinētisku mijiedarbību ar daudzām zālēm, tai skaitā iespējamu šo zāļu efektivitātes samazināšanos.

Turklāt farmakodinamiskā mijiedarbība ir noteikta arī ar antidepresantiem, īpaši selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), un triptānu grupas zālēm.

Sudrabsvece (*Cimicifuga*) vāji inhibē CYP2D6, nav spēcīgs P-glikoproteīna modulators, kā arī neuzrāda klīniski nozīmīgu ietekmi uz CYP3A aktivitāti *in vivo*.

Tā kā ir pierādīts, ka sudrabsveces sakneņu ekstraktam piemīt hormoniem līdzīga aktivitāte, to drīkst lietot tikai tad, ja sievietes fertīlā vecumā lieto nehormonālo kontracepciju.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Divšķautņu asinszāle pētījumos uzrādīja ievērojamu delta un teta viļņu amplitūdas palielināšanos elektroencefalogrammā, kas liecina par tipisku antidepresanta iedarbības profilu.

Sudrabsvecei piemīt estrogēnu receptoru afinitāte. Vazomotoro un psiholoģisko simptomu mazināšanās iespējama dopamīnergisko un serotonīnergisko īpašību dēļ. Tomēr pilnībā sudrabsveces darbības mehānisms menopauzālo simptomu ārstēšanā nav zināms.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Dokumentācijā ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2013. gada 12. decembri. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 100 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1989. līdz 2013. gadam, kā arī atsauces, citējot *HMPC Assessment Report on Hypericum perforatum L., herba, dated 12 November 2009 (Doc. Ref.: EMA/HMPC/101303/2008)*; *HMPC Assessment Report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma, dated 25 November 2010 (Doc. Ref. EMA/HMPC/3968/2008)*; *ESCOP Monograph. Cimicifuga rhizome (Black Cohosh), ESCOP Monographs Second edition. ESCOP 2003*; *Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. Eur Neuropsychopharmacol 2010 Nov;20(11):747-65*; *British Herbal Medicine Association (1996). British Herbal Pharmacopoeia. Biddles Ltd, Guilford and King's Lynn, Bournemouth, UK*; *Comm. E (1992). Received from homepage of multi MED vision GbR (Link: <http://www.heilpflanzenwelt.de/buecher/BGA-Commission-EMonographs/>)*; *"List of German Commission E Monographs (Phytotherapy)"*; *The Europeans Scientific Cooperative on Phytotherapy (2003). ESCOP Monographs, 2nd edition. ESCOP, Exeter, UK*; *Barnes J, Anderson LA and Phillipson JD (2002). Herbal Medicines, 2nd edition. The Pharmaceutical Press, London*; *Williamson EM and Evan's, FJ (1988). Potters Herbal Cyclopaedia. (First Published 1907.)*

Zāļu sastāvdaļas (t. sk. kombinācijā) tiek lietotas vairāk nekā 30 gadus (no tiem vismaz 15 gadus ES valstīs), lai mazinātu vieglus depresijas simptomus, menopauzes simptomus.

Kopsavilkumā eksperts īsumā apraksta zāļu sastāvdaļas, farmakokinētiskos datus, t. sk. farmakokinētisko mijiedarbību ar zālēm, farmakodinamiskās īpašības. Eksperts analizē zāļu sastāvdaļu lietošanas efektivitāti menopauzes simptomu mazināšanā (t. sk. dozēšanas aspektus), pamatojoties uz zinātnisko publikāciju/klīnisko pētījumu datiem.

Eksperts norāda zāles, kuru sastāvā ir abas sastāvdaļas – *Remifemin pluss (Vācija; zāļu forma un sastāvs bez izmaiņām no 1993. gada; līdz tam šķidrums, kopumā no 1976. gada)*, *Cefakliman (Vācija; šķidrums, vielu daudzums bez izmaiņām kopš 1978. gada)*, *MedicHerb/MenoMood, DiaMenoCalm (Lielbritānija; reģistrācija 2011. gads; identisks aktīvo vielu sastāvs)*, *Dr. Böhm Traubensilberkerze mit Johanniskraut Dragees, coated tablets (Austrija, identisks sastāvs; reģistrācija 2012. gadā)*, *Cimifemine bevont tableta (Ungārija, identisks sastāvs, reģistrācija 2013. gadā)*. Kopsavilkumā eksperts tabulu veidā norāda preparātu nosaukumus, kuru sastāvā ietilpst *Cimicifuga*; *Hypericum*. Apkopojot informāciju, eksperts uzskaita pierādījumus (bibliogrāfiskie dati, t. sk. monogrāfijas, reģistrēto zāļu ar līdzīgu sastāvu esamība, to ilgstoša lietošana) zāļu tradicionālai lietošanai.

Eksperts norāda, ka kopumā tika veikti 33 kontrolētie klīniskie pētījumi ar 8440 pacientiem, lai novērtētu *Hypericum extractum* efektivitāti. *Hypericum extractum* un salīdzināmo zāļu (standarta antidepresanta vai placebo) lietošana tika veikta no 4 līdz 26 nedēļām. Saskaņā ar *HMPC assessment report on Hypericum perforatum L. herba* monoterapija (preparāts ar 50 - 68% etanola) indicēta vieglu depresīvo traucējumu terapijā īslaicīgi, tā netiek rekomendēta līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamu datu par terapijas drošumu.

Iespējamās nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar farmakokinētisko hiperforīna mijiedarbību ar CYP izoenzīmu starpniecību, kam ir klīniskā ietekme – metabolo enzīmu indukcija ir

atkarīga no devas un laika faktora (tādēļ laika ierobežojums vidēji ir 2 nedēļas). Papildus drošuma aspekts ir fototoksicitātes risks hipericīna esamības dēļ.

Biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības klīnisko pētījumu ietvaros bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (sāpes kuņģī, slikta dūša, caureja vai aizcietējumi); alerģiskas reakcijas (nieze un izsitumi), nogurums – tās bija viegli izteiktas un retākas, salīdzinot ar sintētisko antidepresantu. Kombinējot ar psihofarmaceutiskajiem līdzekļiem, pastāv psihozes risks, tādēļ *Hypericum perforatum* L. lietošana nav ieteicama cilvēkiem ar māniju vai psihozi anamnēzē.

Kopsavilkumā eksperts analizē *Cimicifuga* sausā ekstrakta, to komponentu ietekmi uz menopauzāliem simptomiem; papildus – antitumorozais efekts, prolaktīna sekrēcijas inhibēšana, antioksidatīvs, osteoprotektīvs efekts (preklīnisko pētījumu dati). Eksperts norāda, ka vairāk nekā 22 klīniskie pētījumi ar vairāk nekā 2000 pacientu tika veikti, apstiprinot vielas efektivitāti menopauzālo simptomu mazināšanā.

Novērtējot drošuma aspektus, *Cimicifuga* drošuma profils kopumā ir labvēlīgs. Pastāv hepatotoksisko reakciju risks, kas jāņem vērā terapijas laikā (atsevišķu ziņojumu dati). Pamatojoties uz pēdējo publikāciju datiem, vielas darbības efekts var būt izskaidrojams ar selektīva estrogēnu receptoru modulatora darbību, kas, iespējams, izskaidro estrogēno un antiestrogēno efektu. Pētījumos netika iegūti pietiekami dati par *Cimicifuga* ekstrakta drošumu monoterapijā vai kombinācijā ar tamoksifēnu pacientēm ar krūts vēzi. Saistība starp vielas lietošanu un paaugstinātu krūts vēža attīstības risku nav noteikta. Biežākās nevēlamās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi, ādas izsitumi, sejas un perifērā tūska.

Eksperts norāda, ka abas zāļu sastāvdaļas (kas ir plaši lietotas augu izcelsmes zāles) darbojas sinerģiski, tās tiek plaši lietotas visā pasaulē, tādēļ tiek pieņemts, ka abu sastāvdaļu kombinācija ir droša lietošanā, papildus kā atsauci, norādot 2010. gada publikāciju, kur minēti viena pētījuma dati par šādu kombināciju. (*Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. Altern Ther Health Med 2010 Jan;16(1):36-44*)

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkumu par klīnisko dokumentāciju, 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

Zāles nedrīkst lietot pacientes ar zināmu ādas fotosensitivitāti vai pacientes, kuras saņem fototerapiju vai jebkādas fotodiagnostiskas procedūras, pacientes ar akūtiem aknu darbības traucējumiem vai aknu bojājumu anamnēzē, nieru funkcijas traucējumiem (t. sk. anamnēzē), pacientes, kuras pašlaik tiek ārstētas no estrogēnu atkarīga audzēja vai kurām tāds ir bijis anamnēzē. Tās nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā uzskaitītajām zālēm, jo divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) inducē citohroma P450 izoenzīmus CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 un arī transporta P-glikoproteīnu. Tas izraisa farmakokinētisku mijiedarbību ar daudzām zālēm, tai skaitā iespējamu šo zāļu efektivitātes samazināšanos. Turklāt farmakodinamiskā mijiedarbība ir noteikta arī ar antidepresantiem, īpaši SSAI, un triptānu grupas zālēm.

Tā kā ir pierādīts, ka *Cimicifuga* piemīt hormoniem līdzīga aktivitāte, to drīkst lietot tikai tad, ja sievietes fertīlā vecumā lieto nehormonālo kontracepciju.

Plašāka informācija par zāļu klīniskās lietošanas drošumu un iespējamām blakusparādībām ir sniegta zāļu aprakstā.

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

Tā kā šis ir iesniegums tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm, RPP nav nepieciešams.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

Konsultācijas ar pacientu grupām Prasības par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punktā. Ir veikts, atbilst.

Ir veikts 2010. gada decembrī Lielbritānijā. Testēšanā piedalījās 20 sievietes vecuma grupā no 21 līdz 76 gadiem.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota angļu valoda. 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” 5. pielikuma V. daļas *Augu izcelsmes zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Nelladel apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgadējā lietošanas pieredze apliecina zāļu Nelladel apvalkotās tabletes aktīvo vielu sudrabsveces sakneņu sausā ekstrakta un divškaitņu asinszāles lakstu sausā ekstrakta 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 Idelyn s.r.o., Čehija zālēm Nelladel apvalkotās tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Nelladel 6,4 mg/300 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 27.10.2021.