



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Neuromultivit šķīdums injekcijām
(Thiamini hydrochloridum, Pyridoxini hydrochloridum,
Cyanocobalaminum)

Reģ. Nr. 17-0173

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
G.L. Pharma GmbH, Austrija**

PNZ sagatavošanas datums: 2017. gada augusts

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Direktīvas 2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Neuromultivit šķīdums injekcijām
Aktīvā viela	Tiamīna hidrohlorīds, Piridoksīna hidrohlorīds, Ciānkobalamīns
Zāļu forma, stiprums	Šķīdums injekcijām
Farmakoterapeitiskā grupa	B ₁ vitamīns kombinācijā ar B ₆ vitamīnu un/ vai B ₁₂ vitamīnu
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	A11DB
Iesniedzēja nosaukums un adrese	G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz, Lannach, A-8502, Austrija
Procedūras numurs	17-0173
Procedūra pabeigta	04.08.2017.

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 *G.L. Pharma GmbH, Austrija* zālēm Neuromultivit šķīdums injekcijām. Reģistrācijas apliecība ir derīga no līdz 03.08.2022. Neuromultivit šķīdums injekcijām ir recepšu zāles.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiska iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm.

Zāles reģistrētas Austrijā (28/06/1985; Nr. 1-18025).

Zāļu raksturojums

Terapeitiskās indikācijas

B vitamīna deficīta klīnisko un subklīnisko stāvokļu ārstēšana.

Papildus terapija pacientiem ar nervu sistēmas slimībām (dažādas etioloģijas polineuropātijām (sevišķi, endotoksiskām vai eksotoksiskām), neirītiem un neiralģijām, deģeneratīvo mugurkaulāja slimību, cervikālā sindroma, pleca-lāpstiņas sindroma, jostas sindroma, išialģijas, trīszaru neiralģijas, starpribu neiralģijas izraisītiem radikuloneirītiem).

Devas

Zāļu lietošanas deva parasti ir 1 injekcija (2 ml) 2 līdz 3 reizes nedēļā; smagos (galvenokārt akūtos) gadījumos- 1 injekcija (2 ml) dienā- līdz simptomu izzušanai.

Pediātriskā populācija

Neuromultivit lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav noskaidrots.

Īpašas pacientu grupas

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju, vai gadus vecākiem pacientiem nav nepieciešama.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

1 ampula (2 ml) satur aktīvās vielas:

Tiamīna hidrohlorīdu (B₁ vitamīns) 100 mg

Piridoksīna hidrohlorīdu (B₆ vitamīns) 100 mg

Cianokobalamīnu (B₁₂ vitamīns) 1 mg

un sekojošas palīgvielas : diolamīns, ūdens injekcijām.

Šķīdums injekcijām ir dzidrs, sarkanas krāsas 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

Zāļu sastāvā esošā aktīvā viela **tiamīna hidrohlorīds** ir aprakstīta Eiropas farmakopejā.

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts .

Tiamīna hidrohlorīda IUPAC nosaukums: 3-[(4-amino-2-metilpirimidīn-5-il)metil]-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazola hlorīda hidrohlorīds, molekulārā formula: C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS.

Tiamīna hidrohlorīds ir balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, vai bezkrāsaini kristāli. Ļoti labi šķīst ūdenī, šķīst glicerīnā, nedaudz šķīst etilspirtā.

Zāļu sastāvā esošā aktīvā viela **piridoksīna hidrohlorīds** ir aprakstīta Eiropas farmakopejā.

Aktīvās vielas ražotājiem ir izsniegti Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāti.

Piridoksīna hidrohlorīda IUPAC nosaukums: (5-hidroksi-6-metilpiridīna-3,4-diil)dimetanola hidrohlorīds, molekulārā formula: C₈H₁₂C₁NO₃.

Piridoksīna hidrohlorīds ir balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris. Ļoti labi šķīst ūdenī, nedaudz šķīst 96 % etilspirtā. Kūst apmēram 205 °C temperatūrā sadaloties.

Zāļu sastāvā esošā aktīvā viela **ciānkobalamīns** ir aprakstīta Eiropas farmakopejā.

Aktīvās vielas ražotājiem ir izsniegti Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāti.

Ciānkobalamīna IUPAC nosaukums: α-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)kobamīda cianīds, molekulārā formula: C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P.

Ciānkobalamīns ir tumši sarkans kristālisks pulveris vai tumši sarkani kristāli. Nedaudz šķīst ūdenī un 96 % etilspirtā, praktiski nešķīst acetona. Bezūdens viela ir ļoti higroskopiska.

Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvās vielas tiek ražotas saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvām vielām, ir izstrādāts atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Aktīvo

vielu kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Zāles Neuromultivit šķīdums injekcijām satur aktīvās vielas tiamīna hidrohlorīdu, piridoksīna hidrohlorīdu, cianokobalamīnu. Palīgvielas: dietanolamīns, ūdens injekcijām.

Iepakojums: 5 dzeltebrūnas krāsas stikla (I hidrolītiskā klase) ampulas pa 2 ml injekciju šķīduma. Iepakojumā pa 5, 20 vai 100 ampulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (šķīdums injekcijām) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

Dokumentācija satur injekciju šķīduma ražošanas tehnoloģiskā procesa izstrādes aprakstu.

Izstrādāta šķīduma injekcijām ražošanas tehnoloģiskā shēma, kura iekļauj šķīduma pagatavošanu, sterilizējošo filtrēšanu, pildīšanu ampulās, marķēšanu un iepakojšanu.

P.3 Ražošana

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galprodukta kvalitāti. Galprodukta 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. Ražošanas procesā izmantotās palīgvielas ir dietanolamīns (kvalitāte atbilst ASVP farmakopejai), ūdens injekcijām (kvalitāte atbilst Ph. Eur.) un slāpekļis (atbilst Ph. Eur., neietilpst gatavajā produktā). Zāļu sastāvā nav dzīvnieku izcelsmes vai jauno palīgvielu.

P.5 Galprodukta kontrole

Visas galprodukta 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.

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

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

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

Iepakojums - 5 dzeltebrūnas krāsas stikla (I hidrolītiskā klase) ampulas pa 2 ml injekciju šķīduma. Iepakojumā pa 5, 20 vai 100 ampulām.

P.7 Galprodukta stabilitāte

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Neuromultivit šķīdums injekcijām 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 Neuromultivit šķīdums injekcijām nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Neuromultivit šķīdums injekcijām reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm.

Tiamīna hidrohlorīda, piridoksīna hidrohlorīda un ciānkobalamīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par aktīvo vielu drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Neklīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 02/05/2013. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 92 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1975. gada līdz 2012. gadam.

Kopsavilkumā analizētas katras aktīvās vielas farmakodinamiskās (t. sk. pretsāpju darbību, potencējot nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NSPIL) darbību, efektivitāti neiropātijas/neirīta/neiralģijas terapijā; šo vielu kombinācijas lietošanas efektivitāti) un farmakokinētiskās īpašības. Analizējot vienas devas akūtu toksicitāti: žurkām, lietojot i/v, LD₅₀ bija - tiamīnam 118 mg/kg, piridoksīnam - 530 mg/kg, pelēm, lietojot i/v cianokobalamīnu - LD₅₀ 2000 mg/kg. Atkārtotas lietošanas toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot B1 (līdz 2810 mg/kg/d), B6 (līdz 2810 mg/kg/d) un B12 (līdz 5620 mg/kg/d) vitamīnu monoterapijā vai kombinācijā, nevēlamās blakusparādības netika novērotas. Izvērtējot zinātnisko publikāciju datus, netika iegūta informācija par šo vitamīnu genotoksicitāti, kancerogenitāti, reproduktīvo toksicitāti.

Secinājumos norādīts, ka zāļu drošuma profils ir labi zināms, to lietošana tiek rekomendēta klīniskā un subklīniskā B vitamīnu deficīta ārstēšanai un papildterapijai neiroloģisko slimību ārstēšanai.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem, zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt nelabvēlīgu ietekmi uz vidi. Vides riska novērtējums nav nepieciešams, un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

IV.2 Farmakokinētika

Pēc iekšķīgas lietošanas tiamīnam piemīt divējāds devas atkarīgs transporta mehānisms: aktīvā absorbcija līdz koncentrācijas 2 μmol sasniegšanai un pasīvā difūzija koncentrācijas gadījumā, kas pārsniedz 2 μmol . Vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas.

Piridoksīns ātri uzsūcas, galvenokārt augšējā kuņģa-zarnu trakta daļā, un lielākā daļa izdalās 2 līdz 5 stundu laikā. Organisms var uzkrāt apmēram 40 līdz 150 mg. Izdalīšanās daudzums ar urīnu ir 1,7 līdz 3,6 mg dienā.

Cianokobalamīna uzsūkšanās no kuņģa-zarnu trakta notiek ar divu mehānismu starpniecību: *atbrīvojoties ar kuņģa skābes palīdzību un nekavējoties saistoties pie iekšējā faktora; *pasīvi ieplūstot asinīs neatkarīgi no iekšējā faktora. Devās, kas pārsniedz 1,5 μg , svarīgāks kļūst otrais mehānisms. Pacienti ar perniciozo anēmiju pēc iekšķīgi lietotām 100 μg un lielākām devām konstatētais absorbcijas ātrums ir aptuveni 1%. B₁₂ vitamīns galvenokārt tiek uzkrāts aknās, dienas norma sasniedz aptuveni 1 μg . Mainības līmenis ir 2,5 μg B₁₂ vitamīna dienā vai 0,05% no kopējā uzkrātā daudzuma organismā. B₁₂ vitamīns galvenokārt izdalās žultī un lielākoties reabsorbējas enterohepatiskajā cirkulācijā.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Neuromultivit šķīdums injekcijām satur B vitamīnu kompleksa neirotropo aktīvo vielu kombināciju. Vitamīniem – tiamīnam (B₁), piridoksīnam (B₆) un kobalamīnam (B₁₂) ir nozīmīga loma kā centrālās un perifērās nervu sistēmas starpmetabolisma koenzīmiem.

Tāpat kā visi vitamīni, tie ir būtiskas piedevas, ko organisms pats nespēj sintezēt. B₁, B₆ un B₁₂ vitamīnu terapeitiskās papilddevas var līdzsvarot deficītu, kas radies neatbilstošas vitamīnu piedevu uzņemšanas dēļ, un tādējādi nodrošināt nepieciešamo koenzīmu daudzuma pieejamību. Šo vitamīnu terapeitiska lietošana nervu sistēmas traucējumu gadījumā nodrošina gan vitamīnu deficīta izraisīto pavadošo stāvokļu novēršanu (kas, iespējams, radušies sakarā ar traucējumu izraisīto pieaugošo pieprasījumu), kā arī stimulē dabiskos atjaunošanās mehānismus. Dzīvnieku eksperimentālo modeļu pētījumu dati liecina par B₁ vitamīna pretsāpju iedarbību.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 02/05/2013. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 97 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1978. gada līdz 2013. gadam.

Kopsavilkumā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un zinātnisko publikāciju datiem, analizēts aktīvo vielu (un to kombinācijas) farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības. Detalizēti analizēts zāļu aktīvo vielu lietošanas efektivitāti neiropātijas/neirīta izraisīto sāpju mazināšanā.

B1, B6 un B12 kombinētās terapijas lietošana potencē NSPIL lietošanu, tādējādi samazinot pretsāpju medikamentu lietošanas devu. Citos klīniskajos pētījumos tika novērots, ka šo vitamīnu un NSPIL kombinācijas lietošana saīsina osteoartrīta izraisīto sāpju ārstēšanas periodu. Šo vitamīnu lietošanas kombinācija ir sen un plaši zināma. Ņemot vērā analizēto pētījumu datus, tiamīna lietošanas devas ir no 50 - 250 mg, piridoksīna - 2 - 200 mg, cianokobalamīna 250 - 1000 µg, kas atbilst reģistrācijai iesniegto zāļu aktīvo vielu daudzumam. Zāļu aktīvo vielu (to kombinācijas) drošuma profils (t. sk., toksikoloģiskais) ir labi zināms un dokumentēts zinātniskajās publikācijās. Ilgstoša lielu devu piridoksīna lietošana ir saistīta ar smagas perifēras neiropatijas attīstību.

Kopsavilkumā tabulas veidā ir aprakstīta aktīvo vielu iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm un nevēlamās blakusparādības. Eksperts analizē pārdozēšanas aspektus, kontrindikācijas, lietošanas devas, lietošanu grūtniecības/barošanas ar krūti periodā (ņemot vērā to, ka ir ierobežoti klīniskās pieredzes dati par kombinēto B1, B6 un B12 lietošanu šajos periodos, šīs kombinācijas lietošana ir pieļaujama, tikai izvērtējot ieguvuma un riska attiecību) un bērniem (ņemot vērā to, ka ir ierobežoti klīniskās pieredzes dati par kombinēto B1, B6 un B12 vitamīnu lietošanu, lietošana bērniem līdz 18 gadiem kontraindicēta).

Zāles pirmoreiz tika reģistrētas Austrijā 1985. gadā. Pēc reģistrācijas dati liecina, ka netika saņemti ziņojumi par būtiskām nevēlamām blakusparādībām.

Secinājumos norādīts, ka zāļu lietošana ir efektīva norādīto indikāciju gadījumā, tām ir plaši zināms, labvēlīgs drošuma profils.

Dokumentācijas 5. modulī ir iesniegtas 97 zinātnisko publikāciju kopijas, kas ietver laika periodu no 1978. gada līdz 2013. gadam.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacienti ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai palīgvielu; bērni līdz 18 gadu vecumam. Šīs zāles satur dietanolamīnu.

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

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 *Neuromultivit šķīdums injekcijām* lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši *Neuromultivit šķīdums injekcijām* drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

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 noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punktā. Ir veikts, atbilst.

Tests ir veikts 2008. gadā Austrijā ar zālēm *Neuromultivit film-coated tablets*. Testēšanā piedalījās 24 personas. Testa rezultāti tika vērtēti pozitīvi, tika atrastas atbildes uz vairāk nekā 92% jautājumu, testa personas saprata atbilžu būtību un spēja izdarīt secinājumus, kā atbilstošā situācijā rīkoties.

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 lietuviešu 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” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Neuromultivit 100 mg/100 mg/1 mg šķīdums injekcijām pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Neuromultivit 100 mg/100 mg/1 mg šķīdums injekcijām 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 G.L. Pharma GmbH, Austrija zālēm Neuromultivit šķīdums injekcijām ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Neuromultivit šķīdums injekcijām pārreģistrācija paredzēta 03.08.2022.