



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutēs dobumā**

(Benzydāmini hydrochloridum)

**Reģ. Nr. 14-0131**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

SIA "Livorno Pharma",

Latvija

**PNZ sagatavošanas datums:** 2015. gada 02. jūnijs

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā
Aktīvās viela	Benzydaminī hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Šķīdums lietošanai mutes dobumā, 1,5 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	Citi līdzekļi mutes dobuma slimību vietējai ārstēšanai; benzidamīns
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	A01AD02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Livorno Pharma", Vīlandes iela17-1, LV-1010, Latvija
Procedūras numurs	14-0131
Procedūra pabeigta	30.05.2014

## I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību SIA “Livorno Pharma”, Latvija, zālēm *Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā* (turpmāk tekstā- Nova Verde). Reģistrācijas apliecība ir derīga no 30.05.2014 līdz 29.05.2019.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10a pantu – *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Zāļu sastāvā esošā aktīvā viela benzidamīna hidrohlorīds ir medicīnā plaši lietota, tai ir atzīta efektivitāte un pieņemams drošuma līmenis.

Zāles nav reģistrētas citās valstīs.

### Zāļu raksturojums

Zāles lieto lokālai mutes dobuma un rīkles iekaisuma simptomu (sāpju, apsarkuma vai tūskas) novēršanai, ārstējot, piemēram, faringītu, tonsilītu, glosītu, gingivītu vai stomatītu, kā arī konservatīvai ārstēšanai pēc zobu ekstrakcijas.

Nova Verde ir gatavs šķīdums lietošanai mutes dobumā, ko izmanto neatšķaidītā veidā mutes dobuma vai rīkles skalošanai bērniem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem. Devas: pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma skalot mutes dobumu pēc ēšanas 2 – 3 reizes dienā, katru reizi pa 20 – 30 sekundēm ar 1 ēdamkaroti (15 ml) neatšķaidīta šķīduma. Šķīdumu nedrīkst norīt, tas ir jāizspļauj. Ja nav sasniegts rezultāts pēc 7 dienu ārstēšanas ar benzidamīnu, jāsazinās ar ārstu. Nova Verde nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai

jebkuru no palīgvielām; ja ir paaugstināta jutība pret salicilskābi un/vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem; ja ir rīšanas traucējumi (iespējamās nosmakšanas dēļ); bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Plašāka informācija ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

Viens ml šķīduma satur 1,5 mg benzidamīna hidrohlorīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: 1 ml šķīduma satur 1 mg metil-p-hidroksibenzoāta (E218) un 80 mg 96 % etilspirta.

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: saharīns, metil-p-hidroksibenzoāts (E218), etilspirts 96%, glicerīns, nātrija hidrogēnkarbonāts, polisorbāts 20, piparmētru aromatizētājs, hinolīna dzeltenais (E104), patentzilais V (E131), attīrīts ūdens.

Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutēs dobumā ir dzidrs, zaļš šķīdums ar piparmētru garšu.

Zāles pieejamas bezkrāsaina stikla pudelē (III klase) ar bērniem drošu uzskrūvējamu vāciņu no polipropilēna, kas no iekšpuses izklāts ar polietilēnu. Kartona kastīte satur vienu 120 ml vai vienu 240 ml pudeli. 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.

### **Aktīvā viela**

Zāļu Nova Verde aktīvā viela ir benzidamīna hidrohlorīds. Tā nav iekļauta Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis Aktīvās vielas pamatlietu (EDMF/ASMF). Galvenais aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut 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 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 tās kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi benzidamīna hidrohlorīdam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato benzidamīna hidrohlorīda kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 5 gadus.

### **Galaprodukts**

### **P.1 Sastāvs**

Viens ml šķīduma satur 1,5 mg benzidamīna hidrohlorīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: 1 ml šķīduma satur 1 mg metil-p-hidroksibenzoāta (E218) un 80 mg 96 % etilspirta.

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: saharīns, metil-p-hidroksibenzoāts (E218), etilspirts 96%, glicerīns, nātrija hidrogēnkarbonāts, polisorbāts 20, piparmētru aromatizētājs, hinolīna dzeltenais (E104), patentzilais V (E131), attīrīts ūdens.

Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā ir dzidrs, zaļš šķīdums ar piparmētru garšu.

### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas (šķīdums lietošanai mutes dobumā) 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**

Bezkrāsaina stikla pudelē (III klase) ar bērniem drošu uzskrūvējamu vāciņu no polipropilēna, kas no iekšpuses izklāts ar polietilēnu.

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 – 4 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **Secinājumi**

Zāļu *Nova Verde* 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā 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 *Nova Verde* 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā nepārtrauktu kvalitāti.

### III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

#### III.1 Ievads

Zāles *Nova Verde* 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10a pantu – *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

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

#### III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Zāļu aktīvās vielas *Benzylidamini hydrochloridum* farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir plaši pazīstamas. Dati par jauniem vai papildus neklīniskiem pētījumiem netika iesniegti, kas ir pieņemams tāda tipa iesniegumiem.

Ir iesniegts kompānijas eksperta pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju. Eksperta pārskats balstās uz 19 literatūras avotiem (1978.-2012.gads).

#### Secinājumi

Ņemot vērā zāļu aktīvās vielas *Benzylidamini hydrochloridum* plašu lietošanu medicīnā, jauni vai papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

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

#### III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (VRN)

Zāles *Nova Verde* 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi benzidamīna hidrohlorīdu saturoši līdzekļi. 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.

### IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

#### IV.1 Ievads

#### IV.2 Farmakokinētika

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

Lietojot zāles lokāli, aktīvā viela penetrē cauri ādas un gļotādas virsmām un uzkrājas zemāk esošajos iekaisušajos audos. Pēc lokālas lietošanas (mutes skalošanas) devas daļa, kas absorbējas sistēmiskajā līmenī ir zema, ar vēlīnu maksimālās koncentrācijas sasniegšanu plazmā. Benzidamīna hidrohlorīda daudzums serumā pēc absorbcijas caur cilvēka orofaringeālo gļotādu ir nepietiekama sistēmisko farmakoloģisko efektu sasniegšanai. Zāles tiek izvadītas ar urīnu, galvenokārt neaktīvā metabolīta un konjugācijas produktu veidā.

## **IV.2 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte**

Zāļu aktīvās vielas benzidamīna hidrohlorīda lietošana klīniskajā praksē ir plaši atzīta. Pateicoties aktīvās vielas labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai lietošanas pieredzei, zāles tiek lietotas lokāli mutes dobuma un rīkles iekaisuma simptomu (sāpju, apsarkuma vai tūskas) novēršanai, kā arī konservatīvai ārstēšanai pēc zobu ekstrakcijas.

Benzidamīns ir indolisks nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, ko izmanto kā rīkles skalošanas šķīdumu. Benzidamīnam ir raksturīga pretiekaisuma, analgētiska, šūnu membrānas stabilizējoša un prostaglandīnu sintēzi inhibējoša aktivitāte. Benzidamīns inhibē kapilāru caurlaidību, un līdz ar to tam piemīt prettūskas efekts. Vietējās terapijas laikā tas samazina iekaisuma simptomus un rīšanas traucējumus, neradot nozīmīgas sistēmiskas reakcijas.

## **IV.3 Klīniskā eksperta ziņojums**

Ir iesniegts eksperta pārskats par zāļu klīnisko dokumentāciju. Eksperta pārskats balstās uz 24 literatūras avotiem (1978.-2012.gads).

Eksperta pārskats par zāļu *Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā* farmakoloģiskajām īpašībām, drošuma un efektivitātes līmeni sniedz nepieciešamo informāciju.

## **IV.4 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem**

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

## **IV.6 Riska pārvaldības plāns un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu**

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 Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Nova Verde 1,5 mg/ml šķīduma lietošanai mutes dobumā drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

#### **IV.7. Konsultācijas ar pacientu mērķa grupām**

Konsultācijas ar pacientu mērķa grupām 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*”, tās atbilstoši šo noteikumu 7.8 punkta un 38. punkta prasībām ir veiktas.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu mērķa grupām atbilstoši Direktīvas EK 2001/83EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas saprotamības testa veikšanai lietota latviešu 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*.

#### **VI. 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 Nova Verde pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Nova Verde aktīvās vielas 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 attiecība SIA “Livorno Pharma”, Latvija, zālēm *Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā* ir atzīta kā pozitīva, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Nova Verde 1,5 mg/ml šķīdums lietošanai mutes dobumā* pārreģistrācija paredzēta 29.05.2019.