

**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA**  
**STATE AGENCY OF MEDICINES**

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Herbisland 6 mg/ml sīrups**

(*Cetraria islandicae thalli extractum spissum*)

**13-0122**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Slovēnija

**PNZ sagatavošanas datums:** 2014. gada marts

## 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	Herbisland 6 mg/ml sīrups
Aktīvā viela	Cetraria islandicae thalli extractum spissum
Zāļu forma, stiprums	Sīrups, 6 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	pretklepus līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R05DB
Iesniedzēja nosaukums un adrese	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Novo mesto 8501, Slovēnija
Reģistrācijas numurs	13-0122
Procedūra pabeigta	27.05.2013

## I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un tradicionālu lietošanu, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas KRKA, d.d., Novo mesto, Slovēnija zālēm *Herbisland 6 mg/ml sīrups*. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 27.05.2013. līdz 26.05.2018.

Reģistrējot zāles kā tradicionāli lietotas, nav nepieciešams zinātniski pierādīt, ka produkts ir efektīvs, jo reģistrācija notiek pamatojoties tikai uz *Herbisland 6 mg/ml sīrups* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

Zāļu *Herbisland 6 mg/ml sīrups* reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants – *iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm*.

Zāles ar nosaukumu *Herbisland 6 mg/ml sīrups* nav reģistrētas citās ES valstīs. Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

## II. PAR PRODUKTU

Zāļu *Herbisland 6 mg/ml sīrups* aktīvā sastāvdaļa ir Islandes ķērpja biežais ekstrakts.

Zāles *Herbisland 6 mg/ml sīrups* ir bezrecepšu zāles.

Tās ir paredzētas lietošanai bērniem no 1 gada vecuma un pieaugušajiem.

Herbisland sīrups ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes no augiem iegūtas zāles, ko iesaka:

- sausa, kairinoša klepus gadījumā;
- viegla augšējo elpceļu iekaisuma un mutes un rīkles gļotādas kairinājuma gadījumā, tai skaitā pie aizsmakuma un kakla iekaisuma.

Islandes ķērpja ekstrakts satur lielu daudzumu ūdenī šķīstošo gļotvielu, kuras pārklāj, aizsargā un mitrina mutes dobuma un rīkles gļotādu, tādējādi novēršot kairinājumu un sausu klepu. Reģistrācija ir pamatota tikai uz Islandes ķērpja biežā ekstrakta kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu.

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

### III. KVALITĀTES ASPEKTI

1 ml sīrupa satur 6 mg Islandes ķērpja biežā ekstrakta (*Cetrariae islandicae thalli extractum spissum*), kas atbilst 96–108 mg Islandes ķērpja (*Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., *thallus*).

Zāles *Herbisland 6 mg/ml sīrups* ir pieejamas brūna stikla pudelē, kam uzskrūvēts polietilēna vāciņš. Iepakojumam pievienota polipropilēna mērkarote. Pudele iepakota kartona kastītē kopā ar lietošanas instrukciju.

#### 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

Islandes ķērpja biežais ekstrakts tiek iegūts no Islandes ķērpja lapaņa drogas, kas ir aprakstīta Eiropas farmakopejā. Ārstniecības auga latīniskais nosaukums: *Cetraria islandica* L. Acharius s.l., drogas nosaukums: *Lichen islandicus*. Drogas un natīvā biežā ekstrakta attiecība: 16 – 18 : 1, ekstragēnts: ūdens ekstraktu pagatavošanai. 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 *Herbisland 6 mg/ml sīrups* aktīvā viela ir Islandes ķērpja biežais ekstrakts (*Cetraria islandicae thalli extractum spissum*). Tas nav iekļauts Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu drogas kvalitāti un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda drogas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi Islandes ķērpja biežajam ekstraktam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato Islandes ķērpja biežā ekstrakta kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām glabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 12 mēnešus. Uzglabāšanas un transportēšanas nosacījumi: ledusskapī, cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

### **III.1.3 Galaprodukts**

#### **P.1 Sastāvs**

Herbisland 6 mg/ml sīrups ir dzeltenbrūns līdz brūns, nedaudz lāsmojošs šķidrums.

Pieļaujamas nelielas, dabiskām vielām raksturīgas nogulsnes.

Zāles *Herbisland 6 mg/ml sīrups* satur šādas palīgvielas: šķidrāis (kristālus neveidojošs) sorbīts (E420) ksantāna sveķi (E415) nātrija benzoāts (E211) citronskābes monohidrāts (E330) citronu aromatizētājs (citrona eļļa, etilspirts (E1510), ūdens, citrāls no *Litsea cubeba*).

#### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas (sīrups) 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 brūna stikla pudelē, kas noslēgta ar skrūvējamu polietilēna vāciņu.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakojšanai 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 – 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Neatdzesēt”. Sīrups derīgs lietošanai 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

### III.1.3 Secinājumi

Zāļu *Herbisland 6 mg/ml sīrups* 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 *Herbisland 6 mg/ml sīrups* nepārtrauktu kvalitāti.

## III.1 NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Reģistrācijas iesnieguma veidam nav iespējams novērtēt, vai *Herbisland 6 mg/ml sīrups* fitoķīmisko sastāvdaļu pārbaudes drošuma standarti atbilst mūsdienu GLP un drošuma pārbaucē standartiem.

Produkts ir tradicionālas augu izcelsmes zāles, pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants. 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.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 38 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1986.gada līdz 2011.gadam. Autors deklarē, ka zāles satur *Cetraria islandica* ūdens ekstraktu un ir indicētas augšējo elpceļu iekaisuma un mutes un rīkles gļotādas kairinājuma ārstēšanai. Tās mitrina gļotādu, kā arī tām piemīt antioksidanta aktivitāte un imūnstimulējoša iedarbība. Pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem nav iegūti pierādījumi Islandes ķērpja toksicitātei. Autors atzīmē, ka vispārējais *Cetraria islandica* drošums ir labs, vienīgi nav vēlams vienlaicīga varfarīna lietošana sakarā ar iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību.

Dažām izolētām Islandes ķērpja frakcijām ir antitumorozs efekts. Nav iegūti pierādījumi par reproduktīvu toksicitāti, tomēr grūtniecības un zīdīšanas laikā zāles nav vēlams lietot.

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 apliecības īpašnieks KRKA, d.d., Novo mesto, Slovēnija atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam (tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanas kārtība).

Zālēm *Herbisland 6 mg/ml sīrups* 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 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.

Ir iesniegts eksperta bibliogrāfiskais un pieredzes pierādījums no 18.07.2011. un tā atjaunotā versija no 03.02.2012., ka zāles *Herbal medicinal product iceland moss extract syrup* un medicīniskie produkti ar līdzīgu sastāvu, formu un lietošanas veidu, tiek ilgstoši lietoti vairāk nekā 30 gadu laikā (*Rote liste* – 1961.gads), tai skaitā 15 gadu laikā – ES valstīs.

Ir atsauces uz 11 zinātniskām publikācijām.

Ir iesniegts firmas Krka eksperta pārskats par zāļu *Herbal medicinal product iceland moss extract syrup* klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkuma veidošanā izmantotas 24 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1990. gada līdz 2011. gadam.

Pamatojoties uz ekspertu ziņojumiem un zinātniskām publikācijām var secināt, ka reģistrējamo zāļu aktīvā viela tiek ilgstoši un droši lietota daudzās pasaules valstīs, zāļu ieguvuma un riska profils ir labvēlīgs un nepastāv 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, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

Zāles ir kontrindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām, kā arī pacientiem ar kuņģa un/vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu. Tā kā nav pietiekamu datu par Islandes ķērpja ekstrakta lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā, šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecēm un ar krūti barojošām sievietēm. Nevēlamās blakusparādības var izpausties kā paaugstinātas jutības reakcijas, sāpes vēderā un slikta dūša.

Pamatojoties uz bibliogrāfisku drošuma datu pārskatu, eksperta ziņojumu un iesniegtajiem papildus datiem, zālēm nav pierādīta kaitīga ietekme, lietojot pie norādītajiem nosacījumiem.

### **III.3.3 Farmakovigilance**

Pamatojoties uz Direktīvas 2004/24/EK 16g pantu, farmakovigilances prasības, kas izklāstītas Direktīvas 2001/83/EK 101.līdz 108.pantam, tiek piemērotas arī tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm.

Iesniegts firmas Krka d.d., Novo mesto, detalizētais farmakovigilances sistēmas apraksts. Firma apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan ES valstīs, gan ārpus Eiropas.

## **IV. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS**

Konsultācijas ar pacientu 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*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām ir veikts.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. 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*.

Galvenie zāļu kvalitāti raksturojošie parametri ir labi definēti un kontrolēti. Iesniegtā ķīmiskā un farmaceutiskā dokumentācija par *Herbisland 6 mg/ml sīrups* ir atbilstoša un apmierinošā 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, Zāļu Valsts Aģentūra ir atzinusi, ka *KRKA, d.d., Novo mesto, Slovēnija*, zālēm *Herbisland 6 mg/ml sīrups* par apstiprinātajām indikācijām ir sniegti pietiekami pierādījumi un tās var atzīt par tradicionāli lietotām. Jauni preklīniskie vai klīniskie drošuma riski nav identificēti. Zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

*Zāļu Herbisland 6 mg/ml sīrups* pārreģistrācija paredzēta 2018.gada. 26.maijā.