



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes
(Acidum thiocticum)**

Reģ. Nr. 13-0262

Reģistrācijas apliecības turētājs :
Elvim, SIA,
Latvija

PAR sagatavošanas datums: 2017. gada maijā

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes
Aktīvās viela	Acidum thiocticum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes,600 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, tiotiksķābe
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	A16AX01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA ELVIM Kurzemes prosp. 3-513, Rīga, LV-1067, Latvija
Procedūras numurs	13-0262
Procedūra pabeigta	26.11.2013.

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 **Elvim, SIA, Latvija**, zālēm Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecība ir derīga no 26.11.2013. līdz 25.11.2018.

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

Ar šo reģistrācijas apliecības īpašnieku zāles citās valstīs nav reģistrētas.

Zāļu raksturojums

Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes ir recepšu zāles.

Tinofid 600 mg tabletes paredzētas

- Simptomātiskas diabētiskas neiropātijas gadījumā.

Tās ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem.

Devas

Pieaugušajiem ieteicams lietot iekšķīgi pa 1 tabletei **Tinofid 600 mg** dienā, kas atbilst 600 mg tiotiksķābes, 30 minūtes pirms brokastīm.

Lietošanas veids un ilgums

Tinofid 600 mg tabletes lieto nesakošļātas, tukšā dūšā, uzdzerot pietiekami daudz šķidruma. Vienlaicīga uzņemšana ar uzturu var kavēt uzsūkšanos. Tāpēc tabletes ieteicams lietot 30 minūtes pirms brokastīm, it īpaši pacientiem ar pagarinātu kuņģa iztukšošanās laiku. Tā kā diabētiskā neiropātija ir hroniska slimība, var būt nepieciešama ilgstoša terapija ar **Tinofid 600 mg**. Diabētiskas neiropātijas terapijas pamats ir optimāla diabēta kontrole.

Gados vecāki pacienti

Devu pielāgošana nav nepieciešama.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Viena apvalkotā tablete satur 600 mg tioktiskābes.

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur laktozes monohidrātu.

Gaiši dzeltenas, iegarenas apvalkotās tabletes ar dzelteniem plankumiem.

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 ietilpstošā aktīvā viela ir tioktiskābe

INN, USAN: Thioctic acid

Ķīmiskais nosaukums: 5-[(3RS)-1,2-Dithiolan-3-yl]pentanoic acid

Citi nosaukumi: Alpha lipoic acid

CAS No: 1077-28-7

Molekulārā formula: C₈H₁₄O₂S₂

Mol. masa: 206,32 g/mols

Apraksts: Dzeltens kristālisks pulveris, nedaudz šķīst ūdenī, labi šķīst dimetilformamīdā un metilspirtā. Kušanas temperatūra ap 61 °C. Vielai nav izomēru vai polimorfo formu. Tioktiskābe ir aprakstīta Eiropas farmakopejā.

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 likumdošanas prasībām.

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

Aktīvajai vielai ir veikti stabilitātes pētījumi atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti atbilst aktīvās vielas kvalitātes specifiskācijas prasībām un pamato noteikto atkārtotas pārbaudes periodu un uzglabāšanas apstākļus.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Zāļu **Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes** sastāvs: viena apvalkotā tablete satur 600 mg tioktikskābes.

Palīgvielas: tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls, talka, simetikona emulsija (30%), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts; tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols 6000, talka, nātrija laurilsulfāts.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (apvalkotās tabletes) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

Zāļu formas izstrādes mērķis bija radīt tabletes, kuras būtu stabilas un lietojamas tām paredzētajās indikācijās.

Visas zāļu formas sastāvā ietilpstošās palīgvielas tiek plaši lietotas zāļu ražošanā. Tās ir inertas vielas, kuru nesaderība ar aktīvo vielu stabilitātes pētījumos nav konstatēta.

Ir veikta un aprakstīta zāļu formas ražošanas procesa izstrāde.

Zāļu formas iepakojums pasargā to no apkārtējās vides iedarbības un nodrošina tās kvalitātes nemainīgumu visu uzglabāšanas laiku. Iepakojums nav toksisks, ir piemērots kontaktam ar pārtikas produktiem un saderīgs ar zāļu formas sastāvdaļām.

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. Zāļu ražošanā netiek izmantots dzīvnieku izcelsmes produkts – laktozes monohidrāts. Iesniegta TSE/BSE deklarācija kopā ar visu pārējo palīgvielu piegādātāju iesniegtajām to TSE/BSE drošības deklarācijām atbilstoši vadlīnijas EMEA/CMPM/BWP/337/02 prasībām. Izmantotais magnija stearāts ir augu izcelsmes produkts. 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.

Galaprodukta kvalitātes kontrolei ir izmantotas farmakopejas standarta metodes, kuras papildinātas ar vairākām firmas iekšējām metodēm.

Analītisko metožu validācija pamatā veikta atbilstoši EMA vadlīnijām Q2B *'Validation of analytical methods: Methodology'* un 3AQ14a *'Validation of analytical procedures: Definitions and terminology'*.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

PVH/PVDH/Al blisteri. Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina iepakojuma piemērotību zāļu pakšanai 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: 2 gadi.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes 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 Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

Aktīvās vielas tiotiksķābes 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 2001/83EK 10a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Neklīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2011. gada maiju. Tā veidošanā tika izmantotas 257 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1937. gada līdz 2010. gadam.

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju (t. sk. preklīnisko pētījumu) datiem, eksperts apraksta tiotiksķābes farmakodinamiskās (primārs antioksidants, endogēno antioksidantu inducētājs, signālu pārvades regulators, ietekme uz insulīnu un glikozes transportu, ietekme uz aizkuņģa dziedzera β šūnām, ietekme uz diabētisko neiropātiju, lipīdu metabolismu, makroangiopātiju, kardiomiopātiju, neiroprotektīvs efekts utt.) un farmakokinētiskās īpašības.

Eksperts analizē toksicitātes pētījumu datus: akūta toksicitāte – LD₅₀ žurkām, tiotiksķābi lietojot perorāli, ir 1220 mg/kg. Zinātniskajā literatūrā nav atrodami dati par tiotiksķābes ietekmi uz reproduktīvo funkciju. Pētījumos nav iegūti dati par teratogenitāti, mutagenitāti. Eksperts arī analizē zāļu palīgvielas. Secinājumos eksperts norāda, ka, pamatojoties uz preklīnisko pētījumu datiem, no farmakoloģiskā/toksikoloģiskā viedokļa tiotiksķābe ir drošas un efektīvas zāles, tās lietojot saskaņā ar rekomendācijām par devām, un to lietošanas ieguvums pārsniedz risku.

Secinājumi

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

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

Nepastāv zināmi riski apkārtējai videi. Nesatur komponentu(-us), kas var radīt papildus bīstamību apkārtējai videi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

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

IV.2 Farmakokinētika

Pēc iekšķīgas lietošanas cilvēkiem tiotikskābe strauji uzsūcas. Sakarā ar tiotikskābes izteikto pirmā loka metabolismu, tās absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc iekšķīgas lietošanas (salīdzinot ar intravenozu devu) ir aptuveni 20%. Sakarā ar tiotikskābes ātro izkļiedēšanos audos, tās eliminācijas pusperiods no plazmas cilvēkam ir aptuveni 25 minūtes. Relatīvā tiotikskābes bioloģiskā pieejamība pēc iekšķīgas cietas zāļu formas lietošanas ir vairāk nekā 60%, salīdzinot ar šķīdumiem iekšķīgai lietošanai. Maksimālais līmenis plazmā aptuveni 4 µg/ml tiek sasniegts aptuveni 0,5 h pēc iekšķīgas 600 mg tiotikskābes lietošanas. Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām, suņiem), izmantojot radioaktīvi iezīmētu vielu, pierādīts, ka zāles galvenokārt izdalās caur nierēm (80 – 90%) metabolītu veidā. Arī cilvēkam noteikts neliels nemainītas vielas daudzums, kas izdalās ar urīnu. Biotransformācija galvenokārt notiek oksidatīvas sānu ķēdes saīsināšanās (β-oksidācija) un/vai atbilstošo tiolu S-metilācijas veidā.

IV.2 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Tiotikskābe ir līdzīga vitamīnam, bet ir endogēniski radusies viela ar kofermenta funkciju alfa ketoskābju oksidatīvās dekarboksilēšanās procesā. Cukura diabēta izraisītās hiperglikēmijas rezultātā glikoze izgulsnējas uz asinsvadu matricēs olbaltumiem un izraisa t.s. “progesējošas glikozilēšanās gala produktu” veidošanos. Šis process izraisa endoneirālas asins plūsmas traucējumus un rada endoneirālu hipoksiju, kas saistīta ar palielinātu brīvo skābekļa radikāļu pastiprinātu veidošanos, kas izraisa perifērisko nervu bojājumus. Atklāts arī antioksidantu, piemēram, glutationa, daudzuma samazināšanās perifēriskos nervos. Eksperimentos tiotikskābe ietekmēja šos bioķīmiskos procesus, samazinot glikolizēšanas gala produktu veidošanos, uzlabojot endoneirālo asinsriti, palielinot fizioloģisko antioksidanta glutationa līmeni un darbojoties par antioksidantu brīvajiem skābekļa radikāļiem cukura diabēta bojātos nervos. Šī eksperimentos novērotās ietekme liecina par to, ka tiotikskābe var palielināt perifērisko nervu funkcionālās spējas. Tas attiecas uz jušanas traucējumiem diabētiskas neiropatijas gadījumos, kas var izpausties arī dizestēziju un parestēziju veidā, piemēram, kā dedzināšana, sāpes, notirpums un dzeloša vai durstoša sajūta.

IV.3 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2011. gada maiju. Tā veidošanā tika izmantotas 189 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1937. gada līdz 2010. gadam.

Kopsavilkumā eksperts analizē tiotikskābes farmakokinētiskās īpašības. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem, eksperts apraksta tiotikskābes farmakodinamiskās īpašības. Eksperts norāda, ka tiotikskābes lietošanas efektivitāte diabētiskās neiropātijas terapijā tika plaši pētīta – tika veikti 11 prospektīvi, randomizēti, dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi ar vairāk nekā 1500 pacientiem. Pētījumi tika veikti ar intravenozi un iekšķīgi nozīmētām tiotikskābi saturošām zālēm. Aprakstīti un analizēti arī 14 nekontrolēto pētījumu dati, lietojot tiotikskābi pacientiem ar diabētisko neiropātiju. Īsumā aprakstīta arī tiotikskābes pielietošanas efektivitāte citos klīniskos pētījumos – *sciatica* sāpju mazināšanā, mikrocirkulācijas uzlabošanā, insulīna jutības un glikozes izmantošanas uzlabošanā u.c. Kopsavilkumā eksperts apraksta tiotikskābes lietošanas drošuma aspektus: kontrindikācijas; brīdinājuma un piesardzības aspektus (par alkohola un cisplatīna antagonizējošo efektu; papildus hipoglikemizējošo efektu, lietojot ar insulīnu vai p/o pretdiabēta zālēm); nevēlamās blakusparādības (to profils atbilstošs placebo, lietojot devās līdz 1200 mg).

Secinājumos eksperts norāda, ka, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un zinātnisko publikāciju datiem par tiotikskābi, zāles ir efektīvas diabētiskās neiropātijas terapijā ar zināmu nevēlamo blakusparādību profilu. Nav jaunu zinātnisko datu par tiotikskābes, kas negatīvi mainītu lietošanas efektivitāti un panesamību. Ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka tiotikskābe ir labi zināmas un efektīvas zāles. 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 norāda par ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

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 Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes 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.

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 Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes 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 attiecības izvērtējums firmas **Elvim, SIA, Latvija** zālēm **Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes** ir atzīts kā pozitīvs, zāles reģistrētas Latvijā.

Zāļu Tinofid 600 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 25.11.2018.