

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos  
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2009 m. spalio 27 d. įsakymu Nr. 1A-1016  
(Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos  
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2010 m. vasario 3 d. įsakymo Nr. 1A-83 redakcija)

## VAISTINIO PREPARATO FARMACINIŲ, IKIKLINIKINIŲ IR KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ VERTINIMO PROTOKOLAS

**Troxevasin 300 mg kietosios kapsulės**  
Trokserutinas

### 1. BENDROJI INFORMACIJA

#### 1.1. Pareiškėjas

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavikurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

#### 1.2. Gamintojas

Balkanpharma-Razgrad AD  
68 Aprilsko vastanie Blvd.  
7200 Razgrad  
Bulgarija

#### 1.3. Pakuočių rūšys ir dydžiai

Lizdinė plokštelė N50, N100

#### 1.4. Registracija kitose EEE valstybėse

Paraiškos duomenimis vaistas yra registruotas Bulgarijoje (2007/04/10), Latvijoje (2009/10/05), Estijoje (2008/06/20) ir Rumunijoje (2003/12/23).

#### 1.5. Paraiškos tipas

	Apibūdinimas	Direktyvos 2001/83/EB str.	Farmacijos įstatymo str.
x	pripažintas medicininis vartojimas	10a str.	11 str. 14 d.

#### 1.6. Harmonizacija

**1.6.1. Ar šis vaistinis preparatas registruotas EEE valstybėse remiantis Direktyva 87/22/EEB?**

ne

**1.6.2. Ar šiam vaistiniam preparatui taikytas Europos Sąjungos (toliau – ES) arbitražas?**

ne

**1.6.3. Ar tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistiniams preparatams taikytas ES arbitražas?**

ne

**1.6.4. Ar EEE valstybėse registruota tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistinių preparatų taikant Savitarpio pripažinimo arba Decentralizuotą procedūrą?**

ne

**1.6.5. Ar preparato veikliajai medžiagai parengta šerdinė preparato charakteristikų santrauka (core SPC (toliau - SPC))?**

ne

**1.6.6. Ar po Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo (Žin., 2006, Nr. 78-3056) įsigaliojimo (nuo 2006 m. liepos 18 d.) Lietuvoje registruota arba perregistruota tos (-ų) pačios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) tos pačios farmacinės formos vaistinių preparatų?**

ne

## 2. FARMACINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (KOKYBĖS) VERTINIMAS

### 2.1. Reikalavimas atlikti inspekciją prieš registraciją

Nėra būtina.

### 2.2. Įžanga

Vaistinis preparatas Troxevasin 300 mg kietosios kapsulės registruojamas pagal Farmacijos įstatymo 11 st. 14 d. – pripažinto medicininio vartojimo paraišką. Tai rinkodaros pažymėjimo sąlygų papildymas registruotam vaistiniam preparatui Troxevasin 2% gelis (LT/1/96/2158/001-003), kurio rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2010/09/08. Registracijos metu siūloma įteisinti naują farmacinę formą/stiprumą/vartojimo būdą. Vaistinio preparato veiklioji medžiaga trokserutinas mažina kapiliarų laidumą bei trapumą, saugo endotelio ląstelių pagrindinę membraną nuo įvairių priežasčių sukkelto pažeidimo.

### 2.3. Veiklioji medžiaga (Bendrojo techninio dokumento (toliau – CTD) 3.2S)

Trokserutinas yra aprašytas Europos farmakopėjoje (*Ph. Eur.* 01/2008:2133). Registracijos byloje reglamentuojami du veikliosios medžiagos gamintojai: vienas jų pateikė galiojančią kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą (CEP-ą), o kitas – veikliosios medžiagos gamybos bylą (DMF).

#### Gamintojas 1 (trokserutino CEP-o turėtojas)

#### 2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)

S.1.1. Nomenklatūra

Tarptautinis bendrinis pavadinimas (INN)

Trokserutinas

Europos farmakopėjos pavadinimas

Trokserutinas

Cheminis pavadinimas

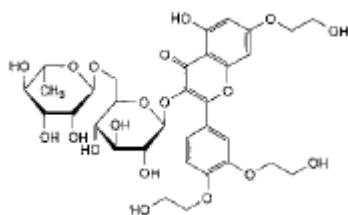
2-[3,4-bis(2-hidroksietoksi)fenil]-3-[[6-O-(6-deoksi- $\alpha$ -L-manopiranozil)- $\beta$ -D-gliukopiranozil]oksi]-5-hidroksi-7-(2-hidroksietoksi)-4H-1-benzopiran-4-onas (tri(hidroksietil)rutinas).

CAS Nr.

7085-55-4

S.1.2. Struktūra

Struktūrinė formulė:



Molekulinė formulė: C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>19</sub>

Santykinė molekulinė masė: 743

S.1.3. Bendrosios savybės

Trokserutinas yra gelsvai žali higroskopiški kristaliniai milteliai. Lengvai tirpūs vandenyje, nedaug tirpūs 96% etanolyje, praktiškai netirpūs metileno chloride. Jautrūs šviesai.

#### 2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas dėl veikliosios medžiagos gamybos proceso atitikimo geros gamybos praktikos reikalavimams, pateiktas.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas.

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą.

Duomenis jau įvertino EDQM.

S.2.3. Medžiagų kontrolė

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

#### S.2.4. Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

#### S.2.5. Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

#### S.2.6. Gamybos proceso raida

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

### **2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)**

#### S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

#### S.3.2. Priemaišos

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

### **2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)**

#### S.4.1. Specifikacija

Veikliosios medžiagos specifikacija sudaryta pagal Europos farmakopėjos monografijos (*Ph. Eur.* 01/2008:2133) ir ICH Q3C gairių reikalavimus.

#### S.4.2. Analizės procedūros

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

#### S.4.3. Analizės procedūrų validacija

Validacija atlikta pagal ES gairių reikalavimus.

#### S.4.4. Serijos analizės sertifikatai

Pateikti veikliosios medžiagos gamintojo trijų serijų analizės sertifikatai, atitinkantys specifikacijos reikalavimus.

#### S.4.5. Specifikacijos patvirtinimas

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

### **2.3.5. Referenciniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)**

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė galiojantį kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

### **2.3.6. Talpyklės/uždorio sistema (3.2.S.6)**

Pakuotės medžiagų kokybę atitinka Europos farmakopėjos ir EK reikalavimams.

### **2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)**

#### S.7.1. Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados

Veikliosios medžiagos stabilumas komercinio pobūdžio pakuotėje tirtas pagal ICH keliamus reikalavimus. Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Duomenis jau įvertino EDQM.

## **Gamintojas 2 (trokserutino DMF turėtojas)**

### **2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)**

#### S.1.1. Nomenklatūra

#### Tarptautinis bendrinis pavadinimas (INN)

Trokserutinas

#### Europos farmakopėjos pavadinimas

Trokserutinas

#### Cheminis pavadinimas

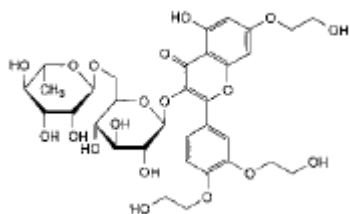
2-[3,4-bis(2-hidroksietoksi)fenil]-3-[[6-O-(6-deoksi- $\alpha$ -L-manopiranozil)- $\beta$ -D-gliukopiranozil]oksi]-5-hidroksi-7-(2-hidroksietoksi)-4H-1-benzopiran-4-onas.

#### CAS Nr.

7085-55-4

S.1.2. Struktūra

Struktūrinė formulė:



Molekulinė formulė: C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>19</sub>

Santykinė molekulinė masė: 743

S.1.3. Bendrosios savybės

Trokserutinas yra gelsvai žali higroskopiški kristaliniai milteliai. Lengvai tirpūs vandenyje, nedaug tirpūs 96% etanolyje, praktiškai netirpūs metileno chloride. Jautrūs šviesai.

### **2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)**

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas dėl veikliosios medžiagos gamybos proceso atitikimo geros gamybos praktikos reikalavimams, pateiktas.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas.

Uždarojoje gamybos bylos dalyje pateiktas detalus veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas ir schema.

S.2.3. Medžiagų kontrolė

Trokserutino sintezės metu naudojamų medžiagų kokybės kontrolė vykdoma tinkamai.

S.2.4. Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

Duomenys byloje pateikti.

S.2.5. Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Validuotos gamybinės serijos, vadovaujantis ICH reikalavimais. Validacijos metu įrodyta, kad gamybos procesas ir naudojama įranga užtikrina proceso atsikartojamumą.

S.2.6. Gamybos proceso raida

Duomenys byloje pateikti. Trokserutino gamybos procesas vykdomas taip, kad atitiktų Europos farmakopėjos monografijos reikalavimus.

### **2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)**

S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Trokserutino struktūra yra įrodyta elementine analize, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV, IR ir masių spektroskopija. Struktūrą įrodantys spektrai pateikti.

S.3.2. Priemaišos

Veikliojoje medžiagoje kontroliuojamos organinės, neorganinės priemaišos bei likutinių organinių tirpiklių likutinis kiekis.

### **2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)**

S.4.1. Specifikacija

Veikliosios medžiagos specifikacija paruošta pagal trokserutino Europos farmakopėjos monografijos (*Ph. Eur.* 01/2008:2133) ir ICH Q3C gairių reikalavimus. Specifikacijos kokybė priimtina.

S.4.2. Analizės procedūros

Visų analitinių procedūrų aprašymai byloje pateikti. Trokserutinas yra tiriamas pagal Europos farmakopėje aprašytas procedūras.

S.4.3. Analizės procedūrų validacija

Validacijos kokybė atitinka ICH keliamus reikalavimus.

S.4.4. Serijos analizės sertifikatai

Pateikti trijų nuoseklių gamybinių serijų analizės sertifikatai. Gatavo produkto kokybė atitinka specifikacijos keliamus reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijos patvirtinimas

Specifikacijos patvirtinimas pateiktas. Veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus trokserutinui ir ICH Q3C gairių reikalavimus.

### **2.3.5. Referenciniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)**

Referencinių standartų kokybė yra tinkama.

### 2.3.6. Talpyklės/uždorio sistema (3.2.S.6)

Pakuotės kokybė atitinka Europos farmakopėjos ir EK direktyvos reikalavimus.

### 2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)

S.7.1. Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados

Komerčinėje pakuotėje supakuotos veikliosios medžiagos stabilumas tirtas pagal ICH keliamus reikalavimus.

## 2.4. VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)

### 2.4.1. Vaistinio preparato apibūdinimas ir sudėtis (CTD 3.2.P.1)

Geltonos spalvos kietos želatininės kapsulės, pripildytos geltonos ar gelsvai žalios spalvos miltelių. Troxevasin 300 mg kietųjų kapsulių sudėtis pateikiama žemiau esančioje lentelėje:

- of the capsules content

Name of ingredients	Functions
Troxeutin	Drug substance
<i>Excipients</i>	
Lactose monohydrate	Diluent
Magnesium stearate	Lubricant

- of the capsules

Name	Functions
<i>Body</i>	
Quinoline yellow (E 104)	Colorant
Sunset yellow (E 110)	Colorant
Titanium dioxide (E 171)	Colorant
Gelatin	Structure
<i>Cap</i>	
Quinoline yellow (E 104)	Colorant
Sunset yellow (E 110)	Colorant
Titanium dioxide (E 171)	Colorant
Gelatin	Structure

Vaistinio preparato pakuotė yra PVC/aliuminio ar PVC/PVdC/aliuminio lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 50 arba 100 kietųjų kapsulių.

### 2.4.2. Farmacinės gamybos raida (CTD 3.2.P.2)

P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1. Vaistinė medžiaga

Vaistinė medžiaga yra trokserutinas. Tai gelsvai žali, higroskopiški kristaliniai milteliai, lengvai tirpūs vandenyje, nedaug tirpūs etanolyje, praktiškai netirpūs metileno chloride. Ji kontroliuojama pagal Europos farmakopėjos reikalavimus.

P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos

Visos vaisto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos yra gerai žinomos farmacijos pramonėje ir naudojamos kapsulių gamyboje. Pagalbinių medžiagų pasirinkimas pagrįstas, funkcijos aprašytos.

P.2.2. Vaistinis preparatas

P.2.2.1. Vaisto formos paruošimo raida

Vaistinis preparatas yra kuriamas kaip kietoji kapsulė, taikant standartinį kapsulių gamybos metodą.

P.2.2.2. Perviršiai

Duomenys pateikti.

P.2.2.3. Fizinės, cheminės ir biologinės savybės

Duomenys pateikti.

P.2.3. Gamybos metodo raida

Gamybos metodo raida byloje pateikta. Naudojamas standartinis kietųjų kapsulių gamybos procesas, kai sumaišytais sausais užpildo ingredientais automatiškai užpildomos kapsulės.

P.2.4. Talpyklės/uždorio sistema

PVC/Al arba PVC/PVdC/Al lizdinės plokštelės. Stabilumo tyrimų duomenys įrodo, kad ši pakuotė užtikrina vaistinio preparato kokybę visą tinkamumo laikotarpį.

#### P.2.5. Mikrobiologinės savybės

Vaistinio preparato mikrobiologinio grynumo parametras atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus, keliamus nesteriliems per burną vartojamiems preparatams.

#### P.2.6. Suderinamumas

Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos tarpusavyje yra suderinamos.

### **2.4.3. Gamyba (CTD 3.2.P.3)**

#### P.3.1. Gamintojas (i)

Gatavo produkto gamyba, kokybės kontrolė, pakavimas, serijų išleidimas:

Balkanpharma-Razgrad AD

68 Aprilsko vastanie Blvd.

7200 Razgrad

Bulgarija

#### P.3.2. Serijos formulė

Serijos formulė byloje pateikta.

#### P.3.3. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Pagrindiniai gamybos proceso etapai:

- žaliavų sijojimas ir svėrimas;
- maišymas;
- kapsulių užpildymas;
- pakavimas.

Byloje pateiktas išsamus gamybos proceso aprašymas ir proceso schema bei nurodyti gatavo produkto gamybos proceso metu naudojami kontrolės etapai.

#### P.3.4. Kritinių etapų ir tarpinių medžiagų kontrolė

Kritiniai gamybos etapai byloje įvardinti. Gamybos procesas kontroliuojamas tinkamai.

#### P.3.5. Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Gatavo produkto gamybos proceso validacija atlikta pagal ICH reikalavimus. Gamybos proceso validacijos duomenys įrodo, kad gamybos procesas yra kontroliuojamas ir atsikartojantis.

### **2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P4)**

#### P.4.1. Specifikacijos

Kapsulės užpildą sudaro laktozė monohidratas ir magnio stearatas, kurių kokybė kontroliuojama pagal galiojančių Europos farmakopėjos monografijų reikalavimus. Kietųjų kapsulių sudėtyje esantys dažikliai E 104 ir E 110 atitinka 2008/128/EC direktyvos reikalavimus. Pagalbinių medžiagų analizės sertifikatai, patvirtinantys jų kokybę, byloje pateikti.

#### P.4.2. Analizės procedūros

Pagalbinių medžiagų analizei naudojami metodai, kurie aprašyti Europos farmakopėje.

#### P.4.3. Analizės procedūrų validacija

Pagalbinių medžiagų analizei yra taikomos Europos farmakopėje aprašytos procedūros, todėl jų validacija nebūtina.

#### P.4.5. Specifikacijų patvirtinimas

Pagalbinių medžiagų analizei yra taikomos Europos farmakopėje aprašytos procedūros, todėl specifikacijos pagrindimas nėra būtinas.

#### P.4.6. Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinių medžiagų

Kietųjų želatininių kapsulių gamintojas pateikė želatinos atitikties Europos farmakopėjai sertifikatų kopijas, kuriose nurodyta, kad želatina atitinka BSE/TSE reikalavimus.

Laktozės monohidratas yra išgaunamas tik iš sveikų gyvūnų pieno, skirto žmonių vartojimui.

#### P.4.7. Neįprastos pagalbinių medžiagų

Tokių medžiagų nėra.

### **2.4.5. Vaistinio preparato kontrolė (CTD 3.2.P.5)**

#### P.5.1. Specifikacija (-os)

Troxevasin 300 mg kietųjų kapsulių išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacijos pateiktos. Specifikacijų kokybė atitinka ES gairių (ICH Q6A) reikalavimus. Gatavo produkto specifikacijos sudarytos tinkamai.

#### P.5.2. Analizės procedūros

Byloje pateikti visų analizės procedūrų aprašymai specifikacijoje reglamentuojamų parametru nustatymui. Gatavo produkto specifikacijoje reglamentuojamų parametru nustatymui naudojamos procedūros yra parinktos tinkamai.

P.5.3. Analizės procedūrų validacija

Analitinių procedūrų validacijos kokybė atitinka ICH reikalavimus.

P.5.4. Serijos analizė

Byloje pateikti gamybinių serijų analizės sertifikatai. Analizės sertifikatų rezultatai atitinka specifikacijoje nurodytus reikalavimus.

P.5.5. Priemaišų apibūdinimas

Duomenys pateikti.

P.5.6. Specifikacijos (jų) patvirtinimas

Specifikacijos patvirtinimas byloje pateiktas.

#### **2.4.6. Referenciniai standartai ar medžiagos (CTD 3.2.P.6)**

Duomenys apie naudojamų referencinių standartų kokybę pateikti. Jų kokybė priimtina.

#### **2.4.7. Talpyklės/uždorio sistema (CTD 3.2.P.7)**

Gatavo produkto vidinė talpyklė yra PVC/Al arba PVC/PVdC/Al lizdinės plokštelės. Lizdinės plokštelės kartu su pakuotės lapeliu yra pakuojamos į kartono dėžutes. Pakuotės kokybė atitinka Europos farmakopėjos bei EK 10/2011 reglamento „*Dėl plastikinių medžiagų ir gaminių, skirtų liestis su maisto produktais*“ reikalavimus.

#### **2.4.8. Stabilumas (CTD 3.2.P.8)**

P.8.1. Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados.

Gatavo produkto stabilumo tyrimai atlikti pagal ICH reikalavimus.

Vadovaujantis ICH Q1A ir ICH Q1E galiojančiomis gairėmis, gatavam produktui yra reglamentuojamas 5 metų tinkamumo laikas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, laikant gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **2.5. PRIEDAI (CTD 3.2.A)**

#### **2.5.1. Patalpos ir įranga**

Duomenys nebūtini.

#### **2.5.2. Papildomas medžiagų saugumo įvertinimas**

Duomenys nebūtini.

#### **2.5.3. Neįprastos pagalbinės medžiagos**

Duomenys nebūtini. Tokių nėra.

### **2.6. REGIONINĖ INFORMACIJA (CTD 3.2.R)**

#### **2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso validacijos schema**

Duomenys pateikti.

#### **2.6.2. Išvados dėl medicininių priemonių**

Duomenys nebūtini.

#### **2.6.3. Išvada dėl užkrečiamos spongioforminės encefalopatijos (TSE)**

Duomenys pateikti.

### **2.7. KOMENTARAI DĖL SPC, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO**

Nėra.

### **2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS**

#### **2.8.1. Esminiai prieštaravimai**

**Veiklioji medžiaga**

Nėra

**Gatavas produktas**

Nėra

#### **2.8.2. Kiti klausimai**

**Veiklioji medžiaga**

Nėra.

**Gatavas produktas**

Nėra.



## **2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA**

Kokybės dalies duomenimis, Troxevasin 300 mg kietosios kapsulės rinkodaros teisę suteikti galima.

### 3. IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (IKIKLINIKINIO SAUGUMO) VERTINIMAS

#### 3.1. Įžanga

Ši pilna bibliografinė paraiška pateikta papildyti Lietuvoje 1996 m. registruoto vaistinio preparato Troxevasin 2% gelis (R LT/1/96/2158 001) rinkodaros pažymėjimo sąlygas. Su šia paraiška siekiama įteisinti nauja vaisto forma – 300 mg kietosios kapsulės.

Toxevasin kapsulių veiklioji medžiaga yra trokserutinas. Trokserutinas mažina kapiliarų laidumą bei trapumą, todėl saugo endotelio ląstelių pagrindinę membraną nuo įvairių priežasčių sukkelto pažeidimo, t. y. sukelia poveikį, didinantį kapiliarų atsparumą Troksirutinas (veiklioji preparato medžiaga) yra naudojamas ir kitų, registruotų EB valstybėse ilgiau nei 10 preparatų sudėtyje, todėl publikacijos apie atliktus ikiklinikinius tyrimus gali būti naudojamos šiai paraiškai pagrįsti, o tyrimų rezultatai pilna apimtimi ekstrapolijuojami paraiškai pagrįsti.

Su paraiška yra pateikta ikiklinikinio eksperto apžvalga, kurioje yra cituojami 26 literatūros šaltiniai nuo 1977 iki 2005 metų. Apžvalga yra pakankamai geros kokybės, joje cituojami ikiklinikiniai tyrimai bei jų rezultatai išdėstyti tinkamai chronologiškai bei aiškiai interpretuoti.

#### 3.2. Farmakodinamika

*Antitrombozinis ir agregaciją slopinantis poveikis*

Su paraiška apžvelgti eksperimentiniai darbai parodė aiškias trihidroksietilrutozido antiagregacines savybes įvairiems gyvūnams *in vivo* (pradedant dozėmis 0,1-1 mg/kg) bei *in vitro* – įvairiuose trombocitų agregacijos modeliuose.

*Endotelį apsaugantis poveikis*

Cituojami tyrimai *in vitro*, trokserutinas slopino vandenilio peroksido poveikį kraujagyslių endoteliui (Hladovec, 1986).

*Kapiliarų pralaidumą mažinantis poveikis*

Suleidus trokserutino į veną žiurkėms ar šunims (dozės 100 mg/kg – 300 mg/kg), visiškai išnyko įvairių medžiagų ar traumos sukeltas kraujagyslių permeabilitetas (Alvarez-Guerra et al, 2003; Wadworth & Faulds, 1992).

*Poveikis į edemą*

Tuose pačiuose tyrimuose buvo konstatuotas tromboflebito sunkumo ir edemos trukmės sumažėjimas.

*Poveikis į eritrocitų f-jas*

Šaltinyje (Wadworth & Faulds, 1992) pažymima, kad tyrime *in vivo* trokserutinas slopino eritrocitų agregaciją esant jo koncentracijai kraujyje nuo  $0.75 \times 10^{-2}$  iki  $7.5 \times 10^{-2}$  mol/L.

Taip pat pateikiama pavienių citatų apie laisvuosius radikalus surišantį, priešuždegiminį trokserutino poveikį.

Pareiškėjas, reziumuodamas farmakodinamikos tyrimus pateikia yokį veikimo mechanizmo apibūdinimą (PCS 5.1 sk.):

Trokserutinas mažina kapiliarų laidumą bei trapumą, todėl saugo endotelio ląstelių pagrindinę membraną nuo įvairių priežasčių sukkelto pažeidimo, t. y. sukelia poveikį, didinantį kapiliarų atsparumą. Šis medikamentas didina venos sienelės lygiųjų raumenų tonusą, slopina venas plečiantį histamino, bradikinino, acetilcholino poveikį. Trokserutinas mažina šalia venų esančio audinio uždegimą, trombocitų agregaciją, didina venų ir kapiliarų tonusą. Be pagrindinio, t.y. venų ir kapiliarų tonusą didinančio poveikio, trokserutinas sukelia ir kitokį įvairaus stiprumo poveikį: stabilizuoja membranas, slopina kraujavimą, uždegimą, mažina kai kurių nuodų poveikį, saugo kepenis nuo pažeidimo, didina organizmo atsparumą radiacijai ir kt. Vaistas slopina trombocitų agregaciją bei mažina varikozinio sindromo sukeltą audinių mitybos sutrikimą. Dėl minėto įvairaus poveikio trokserutinas gerai tinka lėtiniam venų nepakankamumui ir jo komplikacijoms gydyti.

Vaisto farmakodinaminė reakcija pasireiškia dėl veikliosios medžiagos dalyvavimo oksidacijos ir redukcijos reakcijose, hialuronidazės aktyvumo bei oksidacijos slopinimo. Dėl pastarojo poveikio medikamentas mažina askorbo rūgšties ir epinefrino oksidaciją bei lipidų peroksidaciją. Be to, jis slopina trombocitų agregaciją bei mažina varikozinio sindromo sukeltą audinių mitybos sutrikimą.

*Komentaras.* Pateikti duomenys iš esmės atitinka iki šiol tarnybos turimus duomenis. PCS tarp jau registruotos (gelis) ir siūlomos registruoti (kapsulės) informacijos skirtumų nėra.

#### 3.3. Farmakokinetika

Tyrimų apžvalgoje cituojama serija autorių tyrimų, kurie buvo atlikti su  $^{14}\text{C}$  ženklinu trihidroksietilrutozidu (TR) pelių organizme. Rezorbcija pelėms išgėrus ženklintos medžiagos buvo

greita, TR nesikaupė galvos smegenyse, tačiau trumpai akumulavo kepenyse ir inkstuose, o po 2-3 val. <sup>14</sup>C daugiausia buvo aptinkamas žarnyne. Pelių patinėjams sušvirkštus į veną <sup>14</sup>C TR, po 15 min. Jo buvo aptinkama kepenyse, inkstų geldelėse ir plonosiose žarnose, o po 72 valandų tik storjoje žarnoje ir išmatose. <sup>14</sup>C nebuvo nustatyta vaisiuose, praėjus 3 val. po TR sušvirkštimo, nei amniono skystyje. 27-29% TR jungėsi su plazmos baltymais. Pelių organizme daugiau nei 70 % dozės buvo pašalinama su išmatomis, su šlapimu apie 21 %.

*Komentaras.* Duomenys nesiskiria nuo jau pateiktų tarnybai Troxevasin gelio registracijos metu..

### **3.4. Toksikologiniai tyrimai**

*Ūminis toksiškumas (LD<sub>50</sub>)*

#### Peroraliai

Pelės ir žiurkės: >20 000 mg/kg kūno svorio

#### Intraveniškai

Pelės ir žiurkės: >5 000 mg/kg kūno svorio

*Poūmis ir lėtinis toksiškumas*

Žiurkėms 4 savaites, 3 arba 6 mėnesius girdant 3 g/kg kūno nebuvo nustatyta kokių nors pataloginių nukrypimų. Taip pat patomorfologinis gyvūnų organų tyrimas kokių nors nuokrypių neparodė.

*Poveikis reprodukcijai*

Cituojamuose tyrimuose tiek TR, tiek ir jo kombinacijos su kumarinu, poveikio gyvūnų reprodukcijai visom prasmėm neturėjo.

*Mutageniškumas, kancerogeniškumas*

Nenustatytas (tyrimai atlikti su standartinių testų serijomis).

*Eksperto pastaba.* Tačiau tyrimai atlikti iki GLP įvedimo.

*Komentaras.* Duomenų, kurie turėtų įtakos vaistinio preparato saugumo vertinimui, veiksmingumo vertinimui, rizikos ir naudos santykio vertinimui ir (arba) SPC, nėra. Tyrimų santrauka tiksliai atspindėta RPP.

### **3.5. Komentarai dėl SPC, pakuotės ŽENKLINIMO ir lapelio**

Esminius tyrimų duomenis SPC 4.6, 5.1, 5.2 ir 5.3 skyriai atspindi tiksliai. 5.2 ir 5.3 skyriai papildyti pagal šablono reikalavimus ir pagal atnaujintas bibliografines apžvalgas (skiriasi nuo gelio).

### **3.6. Klausimai dėl ikiklinikinės dalies**

#### **3.6.1. Esminiai prieštaravimai**

Nėra.

#### **3.6.2. Kiti klausimai**

Nėra.

### **3.7. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA**

Remiantis su paraiška pateiktos bei pirminės bylos duomenimis apie ikiklinikinius trokserutino tyrimus, siūloma Troxevasin 300 mg kietosios kapsulės rinkodaros teises suteikti.

## 4. KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (KLINIKINIO SAUGUMO IR VEIKSMINGUMO) VERTINIMAS

### 4.1. Įžanga

Ši pilna bibliografinė paraiška pateikta papildyti Lietuvoje 1996 m. registruoto vaistinio preparato Troxevasin 2% gelis (R LT/1/96/2158 001) rinkodaros pažymėjimo sąlygas. Su šia paraiška siekiama įteisinti nauja vaisto forma – 300 mg kietosios kapsulės.

Toxevasin kapsulių veiklioji medžiaga yra trokserutinas. Trokserutinas (TR) mažina kapiliarų laidumą bei trapumą, todėl saugo endotelio ląstelių pagrindinę membraną nuo įvairių priežasčių sukkelto pažeidimo, t. y. sukelia poveikį, didinantį kapiliarų atsparumą trokserutinas (veiklioji preparato medžiaga) yra naudojamas ir kitų, registruotų EB valstybėse ilgiau nei 10 preparatų sudėtyje, todėl publikacijos apie atliktus ikiklinikinius tyrimus gali būti naudojamos šiai paraiškai pagrįsti, o tyrimų rezultatai pilna apimtimi ekstrapolijuojami paraiškai pagrįsti.

Su paraiška yra pateikta klinikinio eksperto apžvalga, kurioje yra cituojami 30 literatūros šaltinių. Apžvalga yra pakankamai geros kokybės, joje cituojami ikiklinikiniai tyrimai bei jų rezultatai išdėstyti tinkamai chronologiškai bei aiškiai interpretuoti.

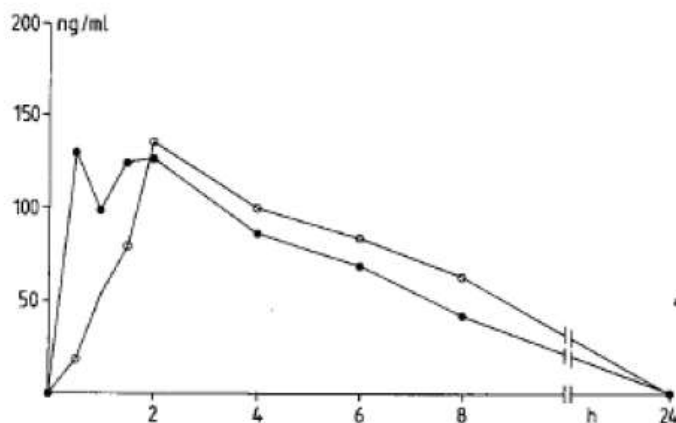
Pareiškėjas siūlo įteisinti tas pačias indikacijas kaip ir preparato, kuriam papildoma paraiška:

*Lėtinio venų nepakankamumo simptomų, pavyzdžiui, kojų skausmo, sunkumo, patinimo lengvinimas.*

Dozavimo rekomendacijos atitinka naudotas dozes klinikiuose tyrimuose naudytą trokserutino dozavimą – 300-1500 mg per parą.

### 4.2. Klinikinė farmakokinetika

Klinikinės farmakokinetikos tyrimai su trokserutinu atlikti tik su sveikais savanoriais. Tyrimų duomenimis, apie 10% išgertos trokserutino dozės patenka į žmogaus kraują. Viename tyrime [Ditrich et al, 1985] su sveikais savanoriais, buvo tirta 900 mg trokserutino išgertos dozės (tirpalo ir tablečių) farmakokinetika. Buvo nustatyti maksimalios koncentracijos pikai – po 0,5 ir 2 val. Apie 0,12% trokserutino dozės pasišalino nepakitus su šlapimu. Nustatytas eliminacijos pusinis laikas buvo 3,83 tirpalui ir 6,53 valandos tabletėms. Toliau pateikiamos koncentracijos kreivės:



**Fig. 2.** Mean plasma concentration-time profiles for trihydroxyethylrutoside after single 900 mg oral dose of trihydroxyethylrutoside solution (●-●) and tablets (○-○) [Ditrich et al, 1985]

Kituose trijuose tyrimuose su savanoriais, buvo nustatyta, kad didžioji dalis į kraujotaką patekusio trokserutino pasišalina su tulžimi, iki 6% su šlapimu. Tyrime, kuriame buvo tirti venų chirurgines operacijas patyrę pacientai (Patwardhan et al, 1995), 4 dienas iki operacijos pavartotas trokserutinas 3500 mg/p arba 2000 mg/p ženkliai kaupėsi venų sienelėje.

*Komentaras.* Nors tyrimų su žmonėmis nėra atlikta daug, tačiau jų rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad pakankama veikliosios medžiagos dalis rezorbuojasi iš virškinimo trakto.

Duomenų, kurie turėtų įtakos vaistinio preparato saugumo vertinimui, veiksmingumo vertinimui, rizikos ir naudos santykio vertinimui ir PCS, nėra.

#### **4.3. Klinikinė farmakodinamika**

Pavienių farmakodinamikos tyrimų rezultatai rodo, kad trokserutinas mažina eritrocitų agregaciją ir didina fibrinolizinį kraujo plazmos aktyvumą, mažina kapiliarų filtracijos laipsnį, mažina kojų edemą dėl veninės stazės.

Duomenų, kurie turėtų įtakos vaistinio preparato saugumo vertinimui, veiksmingumo vertinimui, rizikos ir naudos santykio vertinimui ir (arba) SPC, nėra.

#### **4.4. Klinikinis saugumas**

Troxevasin rinkoje yra nuo 1981 metų. Troxevasin 300 mg kapsulės registruotos 22 šalyse, įskaitant EB valstybes (Bulgarija, Estija, Latvija, Rumunija). Per laikotarpį nuo 2008 iki 2011 metų kompanija pardavė apie 300 mln kapsulių. Actavis Group farmakologinio budrumo grupė gavo tik du pranešimus apie trihidroksietilrutozido sukeltą eritemą ir dilgėlinį bėrimą. Abu buvo susiję su lokaliu TR naudojimu (gelis).

Klinikiniuose tyrimuose naudotos TR dozės iki 7000 mg/p. Tyrimų trukmė buvo iki 60 parų. Juose nustatytos nepageidaujamos reakcijos daugiausia buvo susiję su virškinimo traktu, imunine sistema ir nervų sistema. Kompanija atliko saugumo duomenų analizę ir PCS 4.8 skyriuje pateikė informaciją:

##### Imuninės sistemos sutrikimai

*Nedažni* Galimos odos alerginės reakcijos- dilgėlinė ir niežulys.

##### Nervų sistemos sutrikimai

*Reti* Galvos skausmas ir miego sutrikimai

##### Virškinimo trakto sutrikimai

*Nedažni* Pykinimas, vėmimas, dispepsija, meteorizmas, viduriavimas

##### *Specialiosios populiacijos*

Vaisto vartoti vaikams, nėščiosioms ir žindyvėms nerekomenduojama, kadangi duomenų nėra.

*Komentaras.* SPC saugumo informacija pateikta tinkamai.

#### **4.5. Farmakologinio budrumo ir rizikos valdymo sistemos**

Įprastos farmakologinio budrumo priemonės.

#### **4.6. Klinikinis veiksmingumas**

Vertinant klinikinį veiksmingumą buvo remtasi bibliografiniais klinikinių tyrimų duomenimis.

Pariškoje yra cituojami 6 klinikiniai randomizuoti, akli ir kontroliuoti tyrimai, kuriuose dalyvavo apie 300 pacientų. Buvo naudotos 900 mg/ 3500 mg/ 4000 mg paros dozės, papildomai cituojamas didesnis tyrimas (Vanscheidt et al, 2002), kuriame dalyvavo 450 pacientų, tačiau tirtas buvo kombinuotas trokserutino ir kumarino preparatas. Visuose gautas statistiškai ženklus poveikis į kojų edemas dėl venų stazės.

Taip pat, pareiškėjas grįsdamas šios veikliosios medžiagos pripažintą vartojimą, pateikė panašią preparatų, registruotų EB valstybėse indikacijų sąrašą:

Trade name (MAH)	Indications
<i>Germany</i>	
Troxeven 300 mg Filmtabletten (Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH)	Traditionally used as a mild medicine for the relief of leg symptoms, such as feeling of heaviness in the legs.
Troxerutin-ratiopharm® 300 mg Weichkapseln	Traditionally used as mild medicine for the relief of leg symptoms, such as heavy feeling of tired legs.
Medirutin 300 (Aar pharma GmbH & Co. KG)	Traditionally used as a mild medicine for the relief of leg symptoms, such as heavy feeling of tired legs.
VENO-POS 300 mg Hartkapseln (URSAPHARM)	Traditionally used as a mild medicine for the relief of leg symptoms, such as heavy feeling of tired legs.
<i>Czech Republic</i>	
Cilkanol tvrdá tobolka, troxerutinum 300 mg (Zentiva)	Chronic venous insufficiency or varicose of postthrombotic origin; subjective symptoms of patients with varicose veins, hemorrhoids, local swelling, such as post-traumatic, lymphatic origin, complicating venous thrombosis or inflammation, immunity disorders capillaries, especially in purple and vascular microangiopathy (diabetic retinopathy).
<i>Bulgaria</i>	
Troxemed 300 mg hard capsule (Медика АД)	Relief of edema and associated symptoms of chronic venous insufficiency (fatigue, heaviness, swelling and pain in legs, cramps, paresthesias, "restless legs")
Troxerutin Sopharma 300 mg hard capsules (СОФАРМА АД)	Used to relieve the swelling and associated symptoms, chronic venous insufficiency, varicose dermatitis in the complex treatment of varicose ulcers, hemorrhoids for relief of symptoms, in the complex treatment of diabetic retinopathy.
<i>Spain</i>	
ESBERIVEN 100 mg/ml solución oral (troxerutin 100 mg) (FAES FARMA, S.A.)	Short-term relief (two to three months) of edema and symptoms related to chronic venous insufficiency.
Troxerutina KEN PHARMA 100 mg/ml solución oral EFG (KERN PHARMA, S.L.)	Short-term relief (two to three months) of edema and symptoms related to chronic venous insufficiency.
<i>Latvia</i>	
TROXERUTIN SOPHARMA 300 mg hard capsules (SIA "Briz", Latvia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• relief of edema and other symptoms associated with chronic venous insufficiency;</li> <li>• postthrombotic syndrome;</li> <li>• varicose ulcers, in combination with elastic bandage;</li> <li>• relief of hemorrhoid symptoms;</li> <li>• adjuvant therapy for diabetic retinopathy.</li> </ul>
<i>Slovakia</i>	
CILKANOL (Zentiva k.s)	Chronic venous insufficiency and post-thrombotic varicose origin, subjective complaints of patients with varicose veins, hemorrhoids, local swelling, for example, posttraumatic, lymphatic origin, complicating phlebitis or thrombosis disorders capillary resistance, especially with vascular purpura and microangiopathy (diabetic retinopathy).
<i>Belgium</i>	
Troxerutine Mylan 300 mg gélules (Mylan bvba/sprl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The treatment of edema of the legs associated with chronic venous insufficiency (CVI) and symptoms such as pain and heavy legs, tingling in the limbs, "restless legs", bloating and nocturnal cramps (in the absence of other causes).</li> <li>• Treatment of symptoms associated with varicose veins of pregnancy.</li> <li>• Adjuvant treatment of complications of chronic venous insufficiency such as phlebitis superficial (and their consequences), trophic disorders, varicose ulcers, postthrombotique syndrome.</li> <li>• Adjuvant treatment of hemorrhoids and their complications.</li> </ul>

Įvertinus duomenų bazėse registruotas dozavimo rekomendacijas, esminių skirtumų nuo siūlomų pareiškėjo nenustatyta.

#### 4.7. Rizikos ir naudos santykis

##### 4.7.1. Apibendrinantis vertinimas

Duomenų, pagrįsti pripažinto vartojimo indikacijas pakanka. Šio preparato naudos ir rizikos santykis yra panašus kaip ir preparato Troxevasin gelis, kuriam atliekama ši linijinė plėtra.

##### 4.7.2. Išvada

Siūloma rinkodaros teisę suteikti.

#### 4.8. Komentarai dėl SPC, pakuotės ŽENKLINIMO, lapelio ir pakuotės dydžio

Pareiškėjas pagal pateiktas pastabas RPP papildė ir pataisė. Pastabų nėra.

#### 4.9. Klausimai dėl klinikinės dalies

##### 4.9.1. Esminiai prieštaravimai

Nėra.

#### 4.9.2. Kiti klausimai

Nėra.

#### 4.10. Apibendrinimas ir Išvada

Pareiškėjo pateikta klinikinė dokumentacija pakankama, pagrįsti vaistinio preparato Troxevasin 300 mg kietosios kapsulės saugumą ir veiksmingumą. Todėl siūloma jį registruoti, papildant Lietuvoje 1996 m. registruoto vaistinio preparato Troxevasin 2% gelis (R LT/1/96/2158 001) rinkodaros pažymėjimo sąlygas.

#### 4.11. Rekomenduojamos registracijos sąlygos

##### 4.11.1. Vaistinio preparato klasifikacija

Vartojamas be gydytojo priežiūros (net laikantis nurodymų) gali kelti tiesioginį ar netiesioginį pavojų sveikatai	ne
Dažnai ir labai dideliu mastu vartojamas netinkamai, todėl gali kelti tiesioginį ar netiesioginį pavojų sveikatai	ne
Sudėtyje yra medžiagų ar jų darinių, kurių veikimą ir (ar) nepageidaujamas reakcijas reikia tirti toliau	ne
Paprastai skiriamas gydytojo vartoti parenteraliai	ne
Dėl farmacinių savybių, naujumo arba visuomenės sveikatos interesais vartotinas gydymui, kurį galima taikyti tik ligoninėje	ne
Skirtas gydyti ligoms, kurios turi būti diagnozuojamos ligoninėje arba įstaigoje, turinčioje atitinkamą diagnostikos įrangą (nors gali būti vartojamas ir pacientas gali būti stebimas kitomis sąlygomis)	ne
Skirtas ambulatoriniam gydymui, tačiau gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikia gydytojo recepto ir specialaus paciento stebėjimo gydymo metu	ne
Sudėtyje yra narkotinių ar psichotropinių medžiagų, įrašytų į Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro tvirtinamų Narkotinių ir psichotropinių medžiagų sąrašų II sąrašą (Narkotinės ir psichotropinės medžiagos, leidžiamos vartoti medicinos tikslams)	ne
Netinkamai vartojamas gali kelti didelį piktnaudžiavimo pavojų, sukelti priklausomybę arba gali būti vartojamas neteisėtais tikslais (arba sudėtyje yra vaistinių medžiagų, kurias dėl naujumo arba savybių atsargumo dėlei galima priskirti šiai kategorijai)	ne

##### Išvada

Nereceptinis vaistinis preparatas

##### 4.11.2. Kitos sąlygos

Siūlomos tvirtinti indikacijos:

Lėtinio venų nepakankamumo simptomų, pavyzdžiui, kojų skausmo, sunkumo, patinimo lengvinimas.