

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2010 m. vasario 3 d. įsakymu Nr. 1A-83

VAISTINIO PREPARATO FARMACINIŲ, IKIKLINIKINIŲ IR KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ VERTINIMO PROTOKOLAS

Bereel geriamieji lašai (tirpalas)

Berberis vulgaris D4, Berberis vulgaris D10, Berberis vulgaris D30, Berberis vulgaris D200, Citrullus colocynthis D4, Citrullus colocynthis D10, Citrullus colocynthis D30, Citrullus colocynthis D200, Veratrum album D4, Veratrum album D10, Veratrum album D30, Veratrum album D200

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Pareiškėjas

UAB „Farmahelis“
Partizanų g. 198-5
50324 Kaunas
Lietuva

1.2. Gamintojas

Biologische Heilmittel Heel GmbH
Dr.-Reckeweg-Straße 2-4
76532 Baden-Baden
Vokietija

1.3. Pakuočių rūšys ir dydžiai

Buteliukas, 30 ml

1.4. Registracija kitose EEE valstybėse

Paraiškos duomenimis, Bereel geriamieji lašai (tirpalas) nėra registruotas kitoje ES šalyje (paraiškos pateiktos Portugalijoje, Danijoje ir Italijoje).

1.5. Paraiškos tipas

Apibūdinimas	Direktyvos 2001/83/EB str.	Farmacijos įstatymo str.
Homeopatinis be patvirtintų indikacijų	14 str.	16 str. 1 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. KOKYBĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

Nėra būtinas.

2.2. ĮŽANGA

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) registruojamas pagal nacionalinę procedūrą (NP). Vaistinio preparato registravimo paraiška pateikta pagal direktyvos 2001/83/EB 14 str. "Homeopatinis be patvirtintų indikacijų".

2.3. VEIKIOJI MEDŽIAGA (BENDROJO TECHNINIO DOKUMENTO (TOLIAU – CTD) 3.2.S)

Berberis vulgaris D1

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

S.1.1 Nomenklatūra

Homeopatinis pavadinimas (Ph. Eur., HAB): *Berberis vulgaris* motininė tinktūra (Ø =D1)

Dvinaris mokslinis pavadinimas: *Berberis vulgaris* L. (paprastasis raugerškis)

Naudojama gamyboje: išdžiovinta paprastojo raugerškio antžeminės ir požeminės dalies žievė Homeopatinės gamybos procedūra: urtinktūra (motininė tinktūra) gaminama pagal Ph. Eur. 1.1.8 metodą (atitinka HAB 4a metodą).

Naudojamas tirpiklis: 62 % (m/m) etanolis, gautas iš 96 % (V/V) etanolio ir išgryninto vandens

S.1.2 Struktūra

Duomenys nebūtini.

S.1.3 Bendrosios savybės

Urtinktūra: tamsiai geltonos ar rausvai rudos spalvos skystis, turintis aromatingą kvapą

2.3.2 Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1 Gamintojas (ai)

Duomenys pateikti.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Berberis vulgaris urtinktūra (motininė tinktūra) gaminama pagal Ph. Eur. 1.1.8 metodą (atitinka HAB 4a metodą).

S.2.3 Medžiagų kontrolė

Šiai augalinei žaliai visi deklaruoti sertifikuoti tiekėjai pateikė patvirtinimą, kad vaistinė augalinė žaliava yra kultivuojama laikantis geros žemdirbystės ir rinkimo praktikos (GACP) reikalavimus. Pesticidai, herbicidai, iradiacija ar CO₂ nėra naudojami. Žaliavos rinkimas vykdomas rankiniu būdu prieš augalo žydėjimą. Surinkta žaliava džiovinama 25 °C temperatūroje. Išdžiovinta žaliava yra pakuojiama į popierinius maišus ir laikoma sausoje. Žaliavos kontrolė atliekama pagal Ph. Eur. Pateikti trijų serijų vaistinės augalinės žaliavos analizės sertifikatai, atitinkantys specifikacijos reikalavimus.

Pagalbinių medžiagų analizės sertifikatai pateikti, jų kokybė atitinka Ph. Eur.

S.2.4 Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių analizė

Urtinktūra gaminama pagal standartinę gamybos procedūrą, aprašytą Ph. Eur. ir HAB. Gamybos procese nėra išskirtų tarpinių produktų. Gamybos proceso metu atliekama kontrolė (IPC) garantuoja urtinktūros kokybę.

2.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Duomenys nebūtini. Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. 1.1.8 metodą.

S.2.6. Gamybos proceso plėtojimas

Duomenys nebūtini. Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. 1.1.8 metodą.

2.3.3 Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1 Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Duomenys nebūtinai.

3.2 Priemaišos

Etileno oksido kontrolė atliekama vaistinėje augalinėje žaliavoje. Motininėje tinktūroje analizuojami pesticidų, aflatoksinų, sunkiųjų metalų, mikrobiologinio užterštumo ir radioaktyvumo kokybiniai parametrai. Metanolio, 2-propanolio ir pesticidų likučių kiekis analizuojamas pagal bendrąją Ph. Eur. monografiją „Motininės tinktūros homeopatiniam preparatams“.

2.3.4 Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Berberis vulgaris urtinktūros specifikacija atitinka galiojančio leidimo Ph. Eur. ir HAB „*Berberis vulgaris*“ reikalavimus.

S.4.2. Analizės procedūros

Urtinktūros analizei naudojami HAB ir Ph. Eur. aprašyti analizės metodai.

S.4.3. Analizės procedūrų validacija

Atliktos analitinių procedūrų validacijos atitinka ES gairių reikalavimus (CPMP/ICH/281/95).

S.4.4. Serijos analizės

Byloje pateikti augalinės žaliavos ir urtinktūros (po tris serijas) analizės sertifikatai, atitinkantys specifikacijų reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijos patvirtinimas

Augalinė žaliava kultivuojama/renkama nenaudojant mineralinių trąšų ir pesticidų/herbicidų, kaip reikalauja GACP gairės (EMEA/HMPC/246816/2005).

Augalinės žaliavos specifikacija sudaryta pagal „*Berberis vulgaris cortex*“ HAB monografijos ir bendrinių Ph. Eur. straipsnių reikalavimus.

Augalinės žaliavos ir veikliosios medžiagos *Berberis vulgaris* urtinktūros specifikacijos parengtos pagal galiojančio leidimo Ph. Eur. („Herbal drugs for homeopathic preparations“ ir „Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation“) ir HAB bendrinių straipsnių reikalavimus.

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

Duomenys apie referencinius standartus pateikti, standartų kokybė yra priimtina.

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

Urtinktūra laikoma rudos spalvos stiklo (I tipo) buteliuose, užsuktais polibutileno tereftalato (PBT) dangteliais, kurių viduje yra silikoninis sandariklis, padengtas politetrafluoretilenu (PTFE). Stikliniai buteliai atitinka Ph. Eur. 3.2.1 „Stiklinės talpyklės naudojamos farmacijoje“, dangteliai - Ph. Eur. 3.2.2 „Plastikinės talpyklės ir uždoriai naudojamos farmacijoje“, o sandariklis - Ph. Eur. 3.1.9 „Silikoninis elastomeris uždoriams ir vamzdeliams“ reikalavimus.

2.S.7 Stabilumas (3.2.S.7)

S.7.1 Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados

Byloje pateikti 3-jų serijų *Berberis vulgaris* urtinktūros stabilumo tyrimų duomenys. Tyrimai atlikti pagal ICH reikalavimus:

- ilgalaikis tyrimas: 25°C/60 % RH, tyrimo laikotarpis: 60 mėn.
- tarpinėmis sąlygomis: 30°C/65 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.
- pagreitinamas tyrimas: 40°C/75 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.

Urtinktūra buvo laikomas pakuotėje, aprašytoje 2.3.6 skyriuje. Per visą stabilumo tyrimo laikotarpį visi kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus. Reglamentuojamas urtinktūros tinkamumo laikas yra 5 metai. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: specialių laikymo sąlygų nereikia.

Citrullus colocynthis D1

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

S.1.1 Nomenklatūra

Homeopatinis farmakopėjinis pavadinimas (HAB): *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.

Naudojama gamyboje: džiovinti, nulupti, be sėklų karčiųjų arbūzų vaisiai arba jų gabalai.

Bereel geriamieji lašai (tirpalas)

Homeopatinės gamybos procedūra: urtinktūra (motininė tinktūra) gaminama pagal Ph. Eur. 1.1.8 metodą (atitinka HAB 4a metodą).

Naudojamas tirpiklis: etanolis 62 % (m/m)

S.1.2 Struktūra

Duomenys nebūtini.

S.1.3 Bendrosios savybės

Urtinktūra: geltonos spalvos bekvapis skystis

2.3.2 Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1 Gamintojas (ai)

Duomenys pateikti.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

S.2.3 Medžiagų kontrolė

Citrullus colocynthis vaisių specifikacija atitinka HAB „*Citrullus colocynthis*“ monografijos ir Ph. Eur. bendrinių straipsnių reikalavimus.

S.2.4 Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių analizė

Urtinktūra gaminama pagal standartinę gamybos procedūrą, aprašytą Ph. Eur. ir HAB. Gamybos procese nėra išskirtų tarpinių produktų. Gamybos proceso metu atliekama kontrolė (IPC) garantuoja urtinktūros kokybę.

2.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Duomenys nebūtini. Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. 1.1.8 metodą.

S.2.6. Gamybos proceso plėtojimas

Duomenys nebūtini. Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. 1.1.8 metodą.

2.3.3 Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1 Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Duomenys nebūtini.

3.2 Priemaišos

Etileno oksido kontrolė atliekama vaistinėje augalinėje žaliavoje. Motininėje tinktūroje analizuojami pesticidų, aflatoksinų, sunkiųjų metalų, mikrobiologinio užterštumo ir radioaktyvumo kokybiniai parametrai. Metanolio, 2-propanolio ir pesticidų likučių kiekis analizuojamas pagal bendrąją Ph. Eur. monografiją „Motininės tinktūros homeopatiniamis preparatams“.

2.3.4 Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Citrullus colocynthis urtinktūros specifikacija atitinka galiojančio leidimo Ph. Eur. ir HAB „*Citrullus colocynthis*“ monografijos reikalavimus.

S.4.2. Analizės procedūros

Urtinktūros analizei naudojami HAB ir Ph. Eur. aprašyti analizės metodai.

S.4.3. Analizės procedūrų validacija

Atliktos analitinių procedūrų validacijos atitinka ES gairių reikalavimus (CPMP/ICH/281/95).

S.4.4. Serijos analizės

Byloje pateikti augalinės žaliavos ir urtinktūros (po tris serijas) analizės sertifikatai, atitinkantys specifikacijų reikalavimus.

Augalinė žaliava kultivuojama/renkama nenaudojant mineralinių trąšų ir pesticidų/herbicidų, kaip reikalauja GACP gairės (EMEA/HMPC/246816/2005).

Augalinės žaliavos specifikacija sudaryta pagal „*Citrullus colocynthis fructus*“ HAB monografijos ir bendrinių Ph. Eur. straipsnių reikalavimus.

Augalinės žaliavos ir veikliosios medžiagos *Citrullus colocynthis* urtinktūros specifikacijos parengtos pagal galiojančio leidimo Ph. Eur. (“Herbal drugs for homeopathic preparations” ir “Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation”) ir HAB bendrinių straipsnių reikalavimus.

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

Duomenys apie referencinius standartus pateikti.

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

Urtinktūra laikoma rudos spalvos stiklo (I tipo) buteliuose, užsuktais polibutileno tereftalato (PBT) dangteliais, kurių viduje yra silikoninis sandariklis, padengtas politetrafluoretilenu (PTFE). Stikliniai buteliai atitinka Ph. Eur. 3.2.1 „Stiklinės talpyklės naudoti farmacijoje“, dangteliai - Ph. Eur. 3.2.2 „Plastikinės talpyklės ir uždoriai naudoti farmacijoje“, o sandariklis - Ph. Eur. 3.1.9 „Silikoninis elastomeras uždoriams ir vamzdeliams“ reikalavimus.

2.S.7 Stabilumas (3.2.S.7)

S.7.1 Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados

Byloje pateikti 3-jų serijų *Citrullus colocynthis* urtinktūros stabilumo tyrimų duomenys. Tyrimai atlikti pagal ICH reikalavimus:

- ilgalaikis tyrimas: 25°C/60 % RH, tyrimo laikotarpis: 60 mėn.
- tarpinėmis sąlygomis: 30°C/65 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.
- pagreitintas tyrimas: 40°C/75 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.

Urtinktūra buvo laikomas pakuotėje, aprašytoje 2.3.6 skyriuje. Per visą stabilumo tyrimo laikotarpį visi kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus. Reglamentuojamas urtinktūros tinkamumo laikas yra 5 metai. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: specialių laikymo sąlygų nereikia.

Veratrum album D1

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

S.1.1 Nomenklatūra

Homeopatinis pavadinimas (Ph. Eur., HAB): *Veratrum album* motininė tinktūra (Ø=D1)

Dvinaris mokslinis pavadinimas: *Veratrum album* L. (baltasis čemerys)

Naudojama gamyboje: kruopščiai išdžiovintos šaknys su šakniastiebiais

Homeopatinės gamybos procedūra: urtinktūra (motininė tinktūra) gaminama pagal Ph. Eur. 1.1.8 metodą (atitinka HAB 4a metodą).

Naudojamas tirpiklis: 62 % (m/m) etanolis, gautas iš 96 % (V/V) etanolio ir išgryninto vandens

S.1.2 Struktūra

Duomenys nebūtinai.

S.1.3 Bendrosios savybės

Urtinktūra: raudonai rudas ar rudai geltonas skystis

2.3.2 Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1 Gamintojas (ai)

Duomenys pateikti.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Urtinktūra (motininė tinktūra) gaminama pagal Ph. Eur. 1.1.8 metodą (atitinka HAB 4a metodą), naudojant 62 % (m/m) etanolį.

S.2.3 Medžiagų kontrolė

Veratrum album augalinės žaliavos specifikacija atitinka HAB „*Veratrum album*“ monografijos ir Ph. Eur. bendrinių straipsnių reikalavimus.

S.2.4 Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių analizė

Urtinktūra gaminama pagal standartinę gamybos procedūrą, aprašytą Ph. Eur. ir HAB. Gamybos procese nėra išskirtų tarpinių produktų. Gamybos proceso metu atliekama kontrolė (IPC) garantuoja urtinktūros kokybę.

2.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. 1.1.8 ir HAB 4a metodą, todėl validuoti proceso nereikia.

S.2.6. Gamybos proceso plėtojimas

Duomenys nebūtinai. Gamyba vykdoma taikant Ph. Eur. ir HAB metodą.

2.3.3 Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1 Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

Duomenys nebūtinai.

3.2 Priemaišos

Etileno oksido kontrolė atliekama vaistinėje augalinėje žaliavoje. Motininėje tinktūroje analizuojami pesticidų, aflatoksinų, sunkiųjų metalų, mikrobiologinio užterštumo ir radioaktyvumo kokybiniai parametrai. Metanolio, 2-propanolio ir pesticidų likučių kiekis analizuojamas pagal bendrąją Ph. Eur. monografiją „Motininės tinktūros homeopatiniams preparatams“.

2.3.4 Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Veratrum album urtinktūros specifikacija atitinka galiojančio leidimo Ph. Eur. ir HAB „Veratrum album“ monografijos reikalavimus.

S.4.2. Analizės procedūros

Urtinktūros analizei naudojami HAB ir Ph. Eur. aprašyti analizės metodai.

S.4.3. Analizės procedūrų validacija

Atliktos analitinių procedūrų validacijos atitinka ES gairių reikalavimus (CPMP/ICH/281/95).

S.4.4. Serijos analizės

Byloje pateikti augalinės žaliavos ir urtinktūros (po dvi serijas) analizės sertifikatai, atitinkantys specifikacijų reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijos patvirtinimas

Augalinės žaliavos ir veikliosios medžiagos specifikacijų patvirtinimas nėra būtinas, nes jos parengtos pagal galiojančio leidimo HAB ir Ph. Eur. (pvz., „Herbal drugs for homeopathic preparations“ ir „Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation“) reikalavimus.

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

Duomenys apie referencinius standartus pateikti.

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

Urtinktūra laikoma rudos spalvos stiklo (I tipo) buteliuose, užsuktai polibutileno tereftalato (PBT) dangteliais, kurių viduje yra silikoninis sandariklis, padengtas politetrafluoretilenu (PTFE). Stikliniai buteliai atitinka Ph. Eur. 3.2.1 „Stiklinės talpyklės naudoti farmacijoje“, dangteliai - Ph. Eur. 3.2.2 „Plastikinės talpyklės ir uždoriai naudoti farmacijoje“, o sandariklis - Ph. Eur. 3.1.9 „Silikoninis elastomeras uždoriams ir vamzdeliams“ reikalavimus.

2.S.7 Stabilumas (3.2.S.7)

S.7.1 Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados

Byloje pateikti 3-jų serijų *Veratrum album* urtinktūros stabilumo tyrimų duomenys. Tyrimai atlikti pagal ICH reikalavimus:

- ilgalaikis tyrimas: 25°C/60 % RH, tyrimo laikotarpis: 60 mėn.
- tarpinėmis sąlygomis: 30°C/65 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.
- pagreitintas tyrimas: 40°C/75 % RH, tyrimo laikotarpis: 6 mėn.

Per visą tyrimo laikotarpį visi kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus. Reglamentuojamas urtinktūros tinkamumo laikas yra 5 metai. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: specialių laikymo sąlygų nereikia.

2.4 VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)

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

Pateikti duomenys apie vienos tabletės kokybinę ir kiekybinę sudėtį.

Vaistinio preparato pakuotė: rudo stiklo buteliukas su užsukamu polipropilenu dangteliu ir polietilenu lašintuvu.

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

P.2.1 Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1 Vaistinė medžiaga

Visos veikliosios medžiagos (potencijos) yra gerai žinomos ir aprašytos homeopatinėje literatūroje, jos gaminamos metodais, aprašytais Ph. Eur. ir HAB. Homeopatinės motininės tinktūros gaminamos griežtai laikantis oficialių farmakopėjinių reikalavimų. Ilgametė patirtis patvirtina, kad gamyba yra stabili ir atkuriamą bei tiekiamą motininę tinktūrą atitinka aukštus kokybės standartus.

P.2.1.2 Pagalbinės medžiagos

96 proc. etanolis ir išgrynintas vanduo atitinka Ph. Eur. reikalavimus. Pagalbinių medžiagų funkcijos byloje pateiktos.

P.2.2 Vaistinis preparatas

P.2.2.1 Vaisto formos paruošimo raida

Preparato sudėtis pagrįsta homeopatiniais principais. Gamybos procesas yra paprastas standartinis ir plačiai taikomas.

P.2.2.2. Perviršiai

Nėra.

P.2.3 Gamybos metodo raida

Gamyba vykdoma naudojant Ph. Eur. ir HAB metodus, todėl gamybos proceso plėtojimas nėra reikalingas.

P.2.4 Talpyklės/uždorio sistema

Gatavo produkto vidinė pakuotė yra rudo stiklo buteliukas (Ph. Eur., 3 kategorija) su užsukamu polipropilenu dangteliu (Ph. Eur. 3.2.23) ir polietilenu lašintuvu (Ph. Eur. 3.2.2).

P.2.5 Mikrobiologinės savybės

Mikrobinio užterštumo reikalavimai atitinka Ph. Eur. 5.1.4 reikalavimus ir yra įtraukti į galutinio produkto specifikaciją.

P.2.6 Suderinamumas

Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis sąveikos tarp galutinio produkto ir talpyklės bei ingredientų tarpusavyje nenustatyta.

2.4.3 Gamyba (CTD 3.2.P.3)

P.3.1 Gamintojas (i)

Gamintojas, atsakingas už gatavo produkto gamybą, serijų kontrolę, serijų išleidimą ir pakavimą į pirminę ir antrinę pakuotę

Biologische Heilmittel Heel GmbH

Dr.-Reckeweg-Str. 2-4

D – 76532 Baden-Baden

Vokietija

P.3.2 Serijos formulė

Duomenys pateikti.

P.3.3 Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Visi gamybos procesai standartiniai, naudojami homeopatinės farmakopėjos metodai.

Gamybos proceso principinė schema pateikta vaistinio preparato byloje.

P.3.4 Kritinių etapų ir tarpinių medžiagų kontrolė

Pateikti duomenys išsamūs, kontrolė pakankama.

P.3.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

Visi naudojami gamybos metodai yra standartiniai homeopatinėse preparatų gamyboje. Įvertintos trys gamybinės validacinės serijos. Validacijos rezultatai parodė, visi gamybos proceso etapai yra patikimai kontroliuojami.

2.4.4 Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P4)

P.4.1 Specifikacijos

Visų pagalbinių medžiagų kokybė atitinka Ph. Eur. reikalavimus. Visų medžiagų specifikacijos pateiktos.

P.4.2 Analizės procedūros

Pagalbinių medžiagų analizė atliekama pagal tokias pat analitines procedūras, kokios yra nurodytos Ph. Eur.

P.4.3 Analizės procedūrų validacija

Analinė pagalbinių medžiagų kokybės kontrolės metodų validacija nebūtina, nes naudojamos galiojančios Ph. Eur. aprašytos analitinės procedūros.

P.4.4 Specifikacijų patvirtinimas

Visos pagalbinių medžiagų yra gerai žinomos ir analizuojamos pagal Ph. Eur., todėl specifikacijų patvirtinti nebūtina.

P.4.5 Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinių medžiagų

Tokių medžiagų nėra.

P.4.6 Neįprastos pagalbinių medžiagų

Tokių medžiagų vaistinio preparato sudėtyje nėra.

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

P.5.1. Specifikacija (-os)

Galutinio produkto serijų išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacija atitinka ES gairių ir Ph. Eur. reikalavimus.

P.5.2 Analitinės procedūros

Tirpalo santykinis tankis, pH, etanolio kiekis analizuojami pagal atitinkamus Ph. Eur. straipsnius. Mikrobinis užterštumas kontroliuojamas pagal Ph. Eur. 5.1.4.

P.5.3 Analitinių procedūrų validacija

Visos analizės procedūros yra farmakopėjinės ir jų validuoti nėra būtina. Pateikti mikrobiologinio grynumo analitinės procedūros validacijos duomenys.

P.5.4 Serijų analizė

Byloje pateikti gatavo produkto dviejų serijų analizės sertifikatai. Analizuoti visi gatavo produkto specifikacijoje nurodyti parametrai, jų reikšmės atitinka specifikacijos reikalavimus.

P.5.5 Priemaišų apibūdinimas

Duomenų pateikti nereikia.

P.5.6 Specifikacijos (jų) patvirtinimas

Gatavo produkto išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacija sudaryta pagal *Ph. Eur.* ir ICH gairių reikalavimus. Įtraukti farmacinei formai – geriamiesiems lašams (tirpalui) būdingi kokybiniai parametrai.

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

Analizės procedūrose referenciniai standartai nenaudojami.

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

Vidinė pakuotė yra rudo stiklo buteliukas (Ph. Eur., III tipas) su užsukamu polipropilenu dangteliu ir mažo tankio polietilenu lašintuvu. Stiklo buteliukas pakuojamas į antrinę pakuotę – kartoninę dėžutę. Stiklo kokybė atitinka Ph. Eur. 3.2.1, polipropileno ir polietileno – Ph. Eur. 3.1.3 ir ES Komisijos reglamento Nr. 10/2011 reikalavimus. Byloje pateiktos vidinės talpyklės ir uždorio brėžiniai, matmenys, pakuotės medžiagų specifikacijos ir kokybės sertifikatai, patvirtinantys medžiagų kokybę.

2.4.8 Stabilumas (CTD 3.2.P.8)

P.8.1 Stabilumo tyrimų apibendrinimas ir išvados.

Byloje pateikti galutinio produkto trijų gamybinių serijų stabilumo tyrimai, kurie atlikti pagal ICH Q1A(R2) reikalavimus:

- ilgalaikis tyrimas: 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % RH. Tyrimo trukmė – 60 mėn.;
- tarpinės sąlygos: 30 ± 2 °C/ 65 ± 5 % RH. Tyrimo trukmė – 60 mėn.;
- pagreitintas tyrimas: 40 °C \pm 2 °C/ 75 ± 5 % RH, Tyrimo trukmė – 6 mėn.

Gatavas produktas, laikomas pardavimui skirtoje pakuotėje, aprašytoje 2.4.7 skyriuje.

Stabilumo tyrimų metu buvo naudotos tokios pačios analitinės procedūros bei analizuojami tokie patys tyrimo parametrai, kaip ir galutinio produkto tinkamumo laiko pabaigos specifikacijoje.

Per visą tyrimo laikotarpį visi parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis nustatytas 5 metų tinkamumo laikas. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pateikti dviejų serijų ilgalaikio tyrimo stabilumo tyrimai pirmą kartą atidarius buteliuką. Nustatytas tinkamumo laikas – 6 mėnesiai. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

1.5. PRIEDAI

1.6. REGIONINĖ INFORMACIJA

1.7. KOMENTARAI DĖL PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR INFORMACINIO LAPELIO

PL atitinka Lietuvos registracijos taisyklių reikalavimus.

Pakuotės ženklavimas atitinka Lietuvos registracijos taisyklių reikalavimus.

1.8 KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS

Esminės pastabos

Vaistinė medžiaga

Nėra

Vaistinis preparatas

Nėra

Kiti klausimai

Vaistinė medžiaga

Nėra

Vaistinis preparatas

Nėra

1.9. IŠVADA DĖL KOKYBĖS

Kokybės dalies duomenimis, Bereel geriamieji lašai (tirpalas) registruoti galima.

3. IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ (IKIKLINIKINIO SAUGUMO) VERTINIMAS

3.1. ĮŽANGA

Šis homeopatinis vaistinis preparatas pateiktas registruoti pagal nacionalinę supaprastintą homeopatinų vaistinių preparatų registravimo procedūrą (Direktyvos 2001/83/EB 14 str. ir Lietuvos farmacijos įstatymo 16 str.1 dalį).

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) yra homeopatinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trys homeopatinės veikliosios medžiagos: 100 g (105 ml) geriamųjų lašų yra veikliųjų medžiagų: 0,4 g Berberis vulgaris D4, 0,4 g Berberis vulgaris D10, 0,4 g Berberis vulgaris D30, 0,4 g Berberis vulgaris D200, 0,3 g Citrullus colocynthis D4, 0,3 g Citrullus colocynthis D10, 0,3 g Citrullus colocynthis D30, 0,3 g Citrullus colocynthis D200, 0,3 g Veratrum album D4, 0,3 g Veratrum album D10, 0,3 g Veratrum album D30, 0,3 g Veratrum album D200. 1 ml tirpalo atitinka 19 geriamųjų lašų. Paraiškos duomenimis, Bereel geriamieji lašai (tirpalas) nėra registruotas kitoje ES šalyje (paraiškos pateiktos Portugalijoje, Danijoje ir Italijoje).

3.2. FARMAKODINAMIKA

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) yra homeopatinis vaistinis preparatas, kurio veikliųjų medžiagų kiekiai yra labai maži. Todėl konvencinės sampratos įvertinti jo veikimo mechanizmą netinka.

3.3. FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetikos duomenų nėra. Atsižvelgiant į šio vaisto homeopatinę prigimtį, šių duomenų trūkumas nėra svarbus.

3.4. TOKSIKOLOGINIAI TYRIMAI

Ikiklinikinėje apžvalgoje kiekvienos iš trijų veikliųjų medžiagų toksikologinės savybės yra pagrįstos bendrijos monografijoje D (angl. monograph of the Commission D) (Patariamios Homeopatijos tarybos Vokietijos vaistų reguliavimo tarnyboje) ir aprašytas specializuotoje homeopatijos literatūroje, kartu su kitais, *Materia medica Allen 1879* (a1) ir *Clarke 1904* (c1). Literatūroje nėra aprašyta atvejų, kai viena iš veikliųjų medžiagų motininių tinktūrų būtų sukėlus nepageidaujamą poveikį, sąveiką, pasireikštų jos ūminis ar lėtinis toksiškumas. Literatūroje taip pat nėra duomenų apie veikliųjų medžiagų genotoksiškumą, kancerogeniškumą, poveikį reprodukcijai. Taip pat, reikia atsižvelgti, kad veikliųjų medžiagų kiekiai paros dozėje (30 lašų) yra labai maži.

Pagalbinės medžiagos

Tablečių sudėtyje naudojamos pagalbinės medžiagos nepasižymi kokiu nors toksiškumu, yra plačiai naudojamos farmacijoje:

Etanolis (96 %),

Išgrynintas vanduo.

Eksperto komentaras. Tokie veikliųjų medžiagų kiekiai, šiuolaikinės farmakologijos atžvilgiu pavojaus žmogui nesudaro. Įprastiniai ikiklinikiniai toksiškumo tyrimai nėra reikalingi.

3.5. KOMENTARAI DĖL SPC, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO

Vaistinis preparatas yra registruojamas pagal supaprastintą homeopatinio vaistinio preparato registravimo procedūrą (be indikacijų), SPC nėra pateiktas, pakuotės ženklavimas ir lapelis iš esmės atitinka šio skyriaus informaciją. Būtinai tik redakciniai taisymai.

3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES

3.6.1. Esminiai prieštaravimai

Nėra.

3.6.2. Kiti klausimai

Nėra.

3.7. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) atitinka homeopatinį preparatą, registruojamą pagal supaprastintą registracijos procedūrą saugumo kriterijus. Tokiai registracijai vaistinio preparato farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys nėra būtini. Priežasčių, kurios prieštarautų registruoti šį homeopatinį preparatą nėra.

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

4.1. ĮŽANGA

Šis homeopatinis vaistinis preparatas pateiktas registruoti pagal nacionalinę supaprastintą homeopatinų vaistinių preparatų registravimo procedūrą (Direktyvos 2001/83/EB 14 str. ir Lietuvos farmacijos įstatymo 16 str.1 dalį).

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) yra homeopatinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trys homeopatinės veikliosios medžiagos: 100 g (105 ml) geriamųjų lašų yra veikliųjų medžiagų: 0,4 g Berberis vulgaris D4, 0,4 g Berberis vulgaris D10, 0,4 g Berberis vulgaris D30, 0,4 g Berberis vulgaris D200, 0,3 g Citrullus colocynthis D4, 0,3 g Citrullus colocynthis D10, 0,3 g Citrullus colocynthis D30, 0,3 g Citrullus colocynthis D200, 0,3 g Veratrum album D4, 0,3 g Veratrum album D10, 0,3 g Veratrum album D30, 0,3 g Veratrum album D200. 1 ml tirpalo atitinka 19 geriamųjų lašų. Paraiškos duomenimis, Bereel geriamieji lašai (tirpalas) nėra registruotas kitoje ES šalyje (paraiškos pateiktos Portugalijoje, Danijoje ir Italijoje).

4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA

Klinikinės farmakokinetikos tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į vaistinio preparato pobūdį tokie tyrimai nebūtinai.

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) veikliųjų medžiagų kiekiai labai maži, todėl įprastiniais tyrimais vaistinio preparato veikimo pobūdžio įvertinti negalima.

4.3. KLINIKINĖ FARMAKODINAMIKA

Kadangi preparato sudėtyje yra labai maži veikliųjų medžiagų kiekiai bei atsižvelgiant į homeopatijos principus, konvencinėmis priemonėmis įvertinti veikimo mechanizmą nėra galima. Todėl klinikinių farmakodinamikos tyrimų duomenų nebuvo pateikta. Toks duomenų trūkumas, atsižvelgiant į homeopatinę prigimtį bei paraiškos tipą nėra esminis vertinant šią paraišką.

4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS

Homeopatinis vaistinio preparato panaudojimas yra pagrįstas bendrijos monografijoje D (angl. monograph of the Commission D) (Patariamiosios Homeopatijos tarybos Vokietijos vaistų reguliavimo tarnyboje) ir aprašytas specializuotoje homeopatijos literatūroje, kartu su kitais, Materia medica Allen 1879 (a1) ir Clarke 1904 (c1).

Duomenų pagrindžiančių vaistinio preparato saugumą pakanka.

4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS

Farmakologinio budrumo ir rizikos valdymo sistemos kompanijoje įdiegtos ir veikia tinkamai.

4.6. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Pareiškėjas pateikė PŽ ir PL be terapinių indikacijų.

Rekomenduojama dozė suaugusiems žmonėms, 12 metų ir vyresniems vaikams

Įprastinis dozavimas

Vartoti po 10 geriamųjų lašų 3 kartus per dieną.

Dozavimas ūminiais atvejais arba gydymo pradžioje

Vartoti po 10 geriamųjų lašų kas 0,5–1 val. iki 12 kartų per dieną, po to gydymą tęsti įprastine doze.

Naujų veiksmingumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą nebūtinai.

4.7. RIZIKOS IR NAUDOS SANTYKIS

4.7.1. Apibendrinantis vertinimas

Įvertinus pateiktą dokumentaciją bei atitinkamai koreguotus RPP, nustatyta, kad paraiška atitinka supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašą.

4.7.2. Išvada

Remiantis klinikiniais bylos duomenimis, galima daryti išvadą, kad vaistinio preparato Bereel geriamieji lašai (tirpalas) naudos ir rizikos santykis yra palankus.

4.8. KOMENTARAI DĖL SPC, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO, LAPELIO IR PAKUOTĖS DYDŽIO

Vaistinis preparatas yra registruojamas pagal supaprastintą homeopatinio vaistinio preparato registravimo procedūrą (be indikacijų), SPC nėra pateiktas, pakuotės ženklavimas ir lapelis iš esmės atitinka šio skyriaus informaciją.

4.9. KLAUSIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES

4.9.1. Esminiai prieštaravimai

Nėra.

4.9.2. Kiti klausimai

Nėra.

4.10. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Siūloma homeopatinį vaistinį preparatą Bereel geriamieji lašai (tirpalas) registruoti.

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. Buteliukas 30 ml ir aplikatorius su lašintuvu N 1.

Apžvalga apie vaistinį preparatą

Homeopatinis vaistinis preparatas registruojamas pagal nacionalinę supaprastintą homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą (Direktyvos 2001/83/EB 14 str. ir Lietuvos farmacijos įstatymo 16 str. 1 dalį).

Bereel geriamieji lašai (tirpalas) yra homeopatinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trys homeopatinės veikliosios medžiagos: 100 g (105 ml) geriamųjų lašų yra veikliųjų medžiagų: 0,4 g Berberis vulgaris D4, 0,4 g Berberis vulgaris D10, 0,4 g Berberis vulgaris D30, 0,4 g Berberis vulgaris D200, 0,3 g Citrullus colocynthis D4, 0,3 g Citrullus colocynthis D10, 0,3 g Citrullus colocynthis D30, 0,3 g Citrullus colocynthis D200, 0,3 g Veratrum album D4, 0,3 g Veratrum album D10, 0,3 g Veratrum album D30, 0,3 g Veratrum album D200. 1 ml tirpalo atitinka 19 geriamųjų lašų.

Veikimo būdas ir sukeliamas poveikis

Pareiškėjas pateikė PŽ ir PL be terapinių indikacijų.

Rekomenduojama dozė suaugusiems žmonėms, 12 metų ir vyresniems vaikams

Įprastinis dozavimas

Vartoti po 10 geriamųjų lašų 3 kartus per dieną.

Dozavimas ūminiais atvejais arba gydymo pradžioje

Vartoti po 10 geriamųjų lašų kas 0,5–1 val. iki 12 kartų per dieną, po to gydymą tęsti įprastine doze.

Terapinės indikacijos

Pareiškėjas pateikė PŽ ir PL be terapinių indikacijų.

Vartojimo metodas. Vaistas yra geriamas.

Išdavimo tvarka. Nereceptinis vaistas.