

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos  
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2019 m. sausio 16 d. įsakymu Nr. (1.4)1A-88

## NACIONALINĖ PROCEDŪRA

### VAISTINIO PREPARATO REGISTRACIJOS VERTINIMO PROTOKOLAS

#### Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės

Acetilcisteinas

R-0286

<b>Registruotojas (pavadinimas ir adresas)</b>	<b>NVT UAB</b> Sodų g. 1 Kauno r. sav., Linksmakalnio k. Lietuva
<b>Gamintojas (-ai), atsakingas (-i) už serijų išleidimą EEE (pavadinimas ir adresas)</b>	E Pharma Trento S.p.A. Via Provina 2 Trento, Italija
<b>Pakuočių rūšys ir dydžiai</b>	Tūbelė; N10, N20
<b>Paraiškos tipas (pagal Direktyvos 20001/83/EB str.)</b>	10.1 str. (generinis)

## 2. KOKYBĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

### 2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

-

### 2.2. ĮŽANGA

Vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

Referencinis vaistinis preparatas Europoje – *Fluimucil Hustenloser akut 600 mg Brausetabletten* (MAH – Zambon GmbH, registruotas 1995-08-14, Vokietijoje).

Siūlomos vaistinio preparato indikacijos (remiantis SPC 4.1 sk.)

*Acetylcysteine Siromed skirtas suaugusiųjų ir vyresnių 14 metų paauglių gleivių skystinimui ir atsikosėjimo lengvinimui sergant peršalimo sukeltu bronchitu.*

**Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – acetilcisteinas, aprašyta Europos farmakopėjoje (01/2021:0967).**

Pareiškėjas deklaruoja du veikliosios medžiagos gamintojus:

Kvalifikuoto asmens deklaracija (QP), jog acetilcisteinas gaminamas pagal GGP reikalavimus, pateikta.

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

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

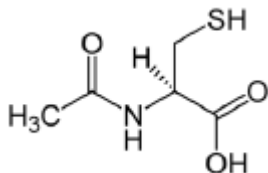
S.1.1. Nomenklatūra

**INN pavadinimas:** acetilcisteinas

**Cheminiai pavadinimai:** (*R*)-2-acetylamino-3-sulfanypropanoic acid

**CAS Nr.** 696-91-1

S.1.2. Struktūra



Molekulinė formulė: C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S

Molekulinė masė: 163.19

S.1.3. Bendrosios savybės

Išvaizda: balti ar beveik balti, kristaliniai milteliai.

Tirpumas: lengvai tirpūs vandenyje ir 96% etanolyje, praktiškai netirpūs metileno chloride.

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

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Deklaruojami du veikliosios medžiagos gamintojai.

S.2.2. Gamybos proceso ir proceso kontrolės aprašymas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.3. Medžiagų kontrolė

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.4. Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir (arba) įvertinimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

#### S.2.6. Gamybos proceso plėtojimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

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

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

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

#### S.3.2. Priemaišos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

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

#### S.4.1. Specifikacija

Esminių prieštaravimų dėl gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos acetilcisteino specifikacijos kokybės nėra. Gatavo produkto gamintojo acetilcisteino specifikacijos kokybė atitinka Europos farmakopėjos ir CEP reikalavimus.

#### S.4.2. Analizės metodikos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

Gatavo produkto gamintojas taiko *Ph. Eur.* atitinkančius analitinius metodus.

#### S.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

#### S.4.4. Gamybos serijos analizės

Gatavo produkto gamintojas pateikė tirtų serijų analizės sertifikatus (angl. CoA), serijų kokybė atitinka specifikacijos reikalavimus.

#### S.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

Gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos ir CEP'o reikalavimus.

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

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

### **2.3.6. Talpyklės uždarymo sistema (3.2.S.6)**

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

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

Duomenų pateikti nereikia, kadangi veikliosios medžiagos gamintojai pateikė acetilcisteino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatus. Šią informaciją įvertino EDQM.

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

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

Kokybinė ir kiekybinė vaistinio preparato sudėtis pateikta. Naudojamų medžiagų kokybės standartai nurodyti.

### 2.4.2. Farmacinis pagrįstumas (CTD 3.2.P.2)

P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1. Vaistinė medžiaga

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – N-acetilcisteinas.

P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos

Vaistinio preparato sudėtyje yra šios pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis, maltodekstrinas, natrio-vandenilio karbonatas, apelsinų skonio medžiaga, leucinas ir sacharino natrio druska. Pagalbinės medžiagos pasirinktos remiantis gatavo produkto gamintojo patirtimi gaminant panašias farmacines formas.

P.2.2. Vaistinis preparatas

P.2.2.1. Formuluočių sukūrimas

Pagrindinis vaistinio preparato vystymo tikslas – sukurti šnypščiasias tabletes, kuriose būtų 600 mg acetilcisteino. Formuluočių buvo vystoma *remiantis CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr\* - Appendix II – Oral solutions*.

**Referencinis vaistinis preparatas** – *Fluimucil 600 mg – compresse effervescenti* (registruotas 1985).

Vaistinio preparato vystymo pagrindu tapo kokybinė referencinio vaisto sudėtis bei gamintojo turimi sukaupti duomenys, kuriant šnypščiasias tabletes.

Gatavo produkto gamintojas teigia, jog registruojamas ir referencinis vaistiniai preparatai pasižymi panašiomis charakteristikomis, o vartojimo metu abu vaistai yra geriamieji tirpalai su tokiu pat kiekiu veikliosios medžiagos.

P.2.2.2. Pertekliniai kiekiai

Netaikoma.

P.2.2.3. Fiziko cheminės ir biologinės savybės

Vartojimo metu, vaistinis preparatas bus geriamasis tirpalas.

P.2.3. Gamybos proceso raida

Vaistinio preparato gamybos raidos metu įvertinti kritiniai bruožai bei kritiniai kokybės parametrai.

Atlikus gamybos proceso statistinę analizę nustatyta, jog metodas yra tinkamas ir našus.

Nustatyti CQA bus kontroliuojami gamybos proceso metu.

P.2.4. Talpyklės uždarymo sistema

Vaistinis preparatas pakuojamas į polipropileno tūbelę su polietileno uždoriu, kuriame yra silikagelio sausiklis.

P.2.5. Mikrobiologiniai rodikliai

Mikrobiologinis grynumas vertinamas pagal Ph. Eur. reikalavimus.

P.2.6. Suderinamumas

Veikliosios ir pagalbinių medžiagų tarpusavio suderinamumas įvertintas kuriant vaistinį preparatą.

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

P.3.1. Gamintojas (i)

*Vaistinio preparato gamintojas, atsakingas serijų išleidimą:*

**E-Pharma Trento S.p.A.**

Via Provina, 2

38123 Trento – TN, Italija

#### P.3.2. Gamybos serijos formulė

Serijos formulė pateikta. Naudojamų medžiagų kiekiai pagrįsti, kokybės standartai nurodyti.

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

Gamybos procesas aprašytas, pateikiami išsamūs kontrolės aprašymai.

#### P.3.4. Kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolės aprašymas

Informacija apie proceso metu kontroliuojamus parametrus (angl. IPC) pateikta.

#### P.3.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir(arba) įvertinimas

Remiantis validacijos duomenimis, gamybos metodas našus ir tinkamas.

### **2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P.4)**

#### P.4.1. Specifikacija (-os)

Pagalbinių medžiagų kokybės standartai nurodyti, pateikiamos reikiamos specifikacijos.

#### P.4.2. Analizės metodikos

Ph. Eur. reikalavimus atitinkančios pagalbinių medžiagų kontroliuojamos pagal atitinkamų straipsnių reikalavimus.

#### P.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Pagalbinių medžiagų kontrolei naudojami Ph. Eur. straipsnių reikalavimus atitinkantys analitiniai metodai, todėl atskirai validacijos duomenys nepateikiami.

#### P.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Pateikiami visų pagalbinių medžiagų analizės sertifikatai (angl. CoA).

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

Pagalbinių medžiagų tiekėjai pateikia BSE/TSE deklaraciją, nurodydami, jog taršos rizika yra minimali ir pavojaus nėra.

#### P.4.7. Naujos pagalbinių medžiagų

Naujų pagalbinių medžiagų vaistinio preparato sudėtyje nėra.

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

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

Esminių prieštaravimų, susijusių su gatavo produkto išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacija nėra.

#### P.5.2. Analizės metodikos

Naudojami analitiniai metodai aprašyti ir pagrįsti.

#### P.5.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Validacijos protokolai pateikiami ir yra priimtini.

#### P.5.4. Gamybos serijos analizės

Remiantis pateiktais serijų analizės sertifikatais, tirtos serijos atitinka specifikacijos reikalavimus.

#### P.5.5. Priemaišų apibūdinimas

Informacija apie galimas gatavo produkto priemaišas pateikiama.

Pateikiami būtini priemaišų vertinimo protokolai, remiantis EMA ir ICH reikalavimais.

#### P.5.6. Specifikacijos (-ų) pagrindimas

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

Pateikiami naudojamų referencinių standartų analizės sertifikatai (angl. CoA).

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

Vaistinis preparatas pakuojamas į polipropileno tūbelę su polietileno uždoriu, kuriame yra silikagelio sausiklis.

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

#### P.8.1. Stabilumo santrauka ir išvados

Tinkamumo laikas: 36 mėnesiai

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Tūbelę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

#### P.8.2. Stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą

Gamintojas pateikia įsipareigojimą, jog kasmet bent viena serija bus atidedama į ilgalaikius stabilumo tyrimus.

P.8.3. Stabilumo duomenys  
Stabilumo tyrimų duomenys byloje pateikti.

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

### **2.5.1. Patalpos ir įranga (tik biologinių vaistinių preparatų)**

Netaikoma.

### **2.5.2. Atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimas**

Informacija dėl TSE pateikta 3.2.R modulyje.

### **2.5.3. Pagalbinės medžiagos**

Neįprastos pagalbinės medžiagos nėra naudojamos.

## **2.6. PAPILDOMA EUROPOS BENDRIJOS INFORMACIJA (CTD 3.2.R)**

### **2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) schema**

Validacijos duomenys pateikiami 3.2.P.3.5 skyriuje.

### **2.6.2. Medicinos prietaisai**

Netaikoma.

### **2.6.3. Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimas (-ai)**

Pateikti galiojantys veikliosios medžiagos CEP sertifikatai.

### **2.6.4. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)**

Pateikta deklaracija, jog leucinas atitinka TSE/BSE reikalavimus.

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

PCS, pakuotės lapelis ir ženklavimas atitinka keliamus reikalavimus.

## **2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS**

### **2.8.1. Esminiai prieštaravimai**

#### **Veiklioji medžiaga**

Nėra.

#### **Vaistinis preparatas**

Nėra.

### **2.8.2. Kiti klausimai**

#### **Veiklioji medžiaga**

Nėra.

#### **Vaistinis preparatas**

Nėra.

## **2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA**

Kokybės dalies duomenimis, **Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės** siūloma registruoti.

### 3. IKIKLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

#### 3.1. IŽANGA

Vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis). Veikimo mechanizmas – ardyti mukopolisacharidų grandines jungiančias disulfidines jungtis ir depolimerizuoti DNR grandines pūlingame sekrete.

Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti ikiklinikinius tyrimus nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato Fluimucil Hustenlöser akut 600 mg Brausetabletten (Zambon GmbH, Germany), registruota Vokėtijoje 1995-08-08.

Byloje pateikta ikiklinikinė apžvalga, kurioje cituojami 74 literatūros šaltiniai. Apžvalga ir kita dokumentacija yra pakankama generinio vaistinio preparato registracijos vertinimui.

#### 3.2. FARMAKODINAMIKA

Vaistinio preparato farmakodinamika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakodinamika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini. Ikiklinikinėje apžvalgoje pateikti mokslinės literatūros duomenys, pagrindžiantys acetilcisteino veikimo mechanizmą ir farmakodinamiką, yra pakankami. Apžvalgoje pateikti pakankami apie kitą farmakodinamiką, saugumo farmakologiją ir farmakodinaminę sąveiką

#### 3.3. FARMAKOKINETIKA

Vaistinio preparato farmakokinetika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakokinetika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Po vartojimo per burną žiurkėms didžiausia radioaktyvumo koncentracija plazmoje buvo pasiekta per 2 val. (100 mg/kg), o šunims – per 6 val. Katėms vartojant per burną N- acetilcisteino biologinis prieinamumas sudarė  $19,3 \pm 4,4$  %, o eliminacijos pusperiodis –  $1,34 \pm 0,24$  val. Didžiausia 35S-N-acetilcisteino kaupimosi koncentracija buvo nustatyta inkstuose ir kepenyse, reikšmingas pasiskirstymas stebėtas plaučiuose, blužnyje, raumenyse, tačiau ne smegenyse. Metabolizmas daugiausia vyko kepenyse – nustatytas deacetilimas į cisteiną ir disulfidinių jungčių susidarymas. Ekskrecijos tyrimai rodo, kad po peroralinio skyrimo žiurkėms išskyrimas su šlapimu sudarė 17,26 %, o šunims – 25,69 %, kas atitinka gerą absorbciją.

Pateikti ikiklinikinės farmakokinetikos duomenys yra aiškūs, tinkamai pagrįsti ir gerai dokumentuoti. Detaliai aprašyta absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas ir ekskrecija, panaudoti tinkami tyrimų modeliai ir analitinės metodikos. Duomenys yra pakankami šiam paraiškos tipui.

#### 3.4. IKIKLINIKINIS SAUGUMAS

Naujų saugumo duomenų nepateikta. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini. Ikiklinikinėje apžvalgoje pateikti saugumo duomenys atitinka generinės paraiškos reikalavimus. Kadangi veiklioji medžiaga yra gerai žinoma, o saugumo profilis – išsamiai ištirtas ir aprašytas literatūroje, papildomų vienkartinės dozės, kartotinių dozių, genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir reprodukcinio toksiškumo tyrimų atlikti nereikėjo. Pareiškėjas nurodo, kad įvertinus visas priemaišas, skilimo produktus ir pagalbinių medžiagų chemines-fizikines savybes, saugumo profiliui tai įtakos neturi. Ši pozicija pagrįsta pateiktais duomenimis ir atitinka ES gairių reikalavimus. Papildomų ikiklinikinių saugumo rizikų dėl priemaišų ar naujų pagalbinių medžiagų nenustatyta.

Pateikti duomenys yra pakankami generinio vaisto ikiklinikiniam saugumo vertinimui.

#### Rizikos aplinkai vertinimas (ERA)

Pareiškėjo pateiktas pagrindimas, kodėl neteikiama aplinkos rizikos vertinimo (ERA) ataskaita, yra priimtinas. Acetilcisteinas yra natūraliai organizme esančios aminorūgšties cisteino darinys, ir, vadovaujantis Žmogaus vaistinių preparatų aplinkos rizikos vertinimo gairėmis (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev.1-Corr.), aminorūgštys ir su jomis susiję junginiai yra atleidžiami nuo aplinkos rizikos vertinimo reikalavimo, nes nėra tikėtina, kad jie keltų reikšmingą riziką aplinkai.

Vis dėlto pripažįstama, kad tiolio grupę turintys junginiai, esant didelėms koncentracijoms, gali daryti įtaką aplinkos redokso pusiausvyrai ir mikrobinėms bendrijoms. Nors tokių koncentracijų nesitikima esant įprastoms vaistinio preparato vartojimo sąlygoms, vis dėlto turėtų būti užtikrintas tinkamas preparato atliekų tvarkymas.

### **3.5. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ**

PCS 5.3 skyriuje pateikti duomenys sutampa su referencinio vaistinio preparato Fluimucil Hustenlöser akut 600 mg Brausetabletten atitinkamo skyriaus duomenimis.

### **3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES**

#### **Esminiai prieštaravimai**

Nėra.

#### **Kiti klausimai**

Nėra.

### **3.7. IŠVADA**

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, siūloma vaistinį preparatą *Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės* registruoti.

## 4. KLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

### 4.1. Įžanga

Vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinis).

Referencinis vaistinis preparatas – Fluimucil Hustenlöser akut 600 mg Brausetabletten (Zambon GmbH), registruotas Vokietijoje 1995-08-14.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – acetilcisteinas, jo farmakologinės, farmakokinetinės ir toksikologinės savybės yra gerai žinomos. Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti klinikinių tyrimų nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato bylos duomenis.

Pareiškėjas pateikė parengtą klinikinės dalies apžvalgą, kurioje cituojama daugiau kaip 130 literatūros šaltinių duomenys.

### 4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA IR FARMAKODINAMIKA

Byloje pateikta klinikinė apžvalga parengta kvalifikuoto gydytojo. Klinikinėje apžvalgoje pateikta pakankama informacija, atspindinti klinikinius vaistinių preparatų farmakodinamikos, farmakokinetikos aspektus.

#### 4.2.1 Klinikinė farmakokinetika

Išgertas acetilcisteinas greitai ir beveik visiškai absorbuojamas. Kepenyse jis metabolizuojamas į aktyvų farmakologinį metabolitą cisteiną, taip pat diacetilcistiną, cistiną ir kitus mišrius disulfidus. Dėl labai intensyvaus skilimo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu organizmas pasisavina tik maždaug 10 % per burną pavartoto acetilcisteino. Didžiausia koncentracija žmogaus plazmoje būna po 1–3 val. Nustatyta, kad prie baltymų prisijungia apytiksliai 50 % acetilcisteino.

Organizme būna 3 formų acetilcisteino bei jo metabolitų: dalis būna laisva, dalis labiliomis disulfidinėmis jungtimis prisijungia prie baltymų ir dalis aminorūgščių intarpų pavidalu. Praėjus keturioms valandoms po pavartojimo, jungimasis su baltymais yra maždaug 50 %, o po 12 valandų sumažėja iki 20 %. Beveik visas acetilcisteinas šalinamas pro inkstus neveiklių metabolitų (neorganinių sulfatų, diacetilcistino) pavidalu. Pusinis acetilcisteino šalinimo iš plazmos periodas trunka maždaug 1 val. Jis daugiausiai priklauso nuo vaistinio preparato greito metabolizmo kepenyse. Jei kepenų veikla nepakankama, pusinis vaistinio preparato šalinimo iš plazmos periodas pailgėja ir gali trukti net iki 8 val. Galutinis pusinės eliminacijos laikas pavartojus vaistinio preparato yra vidutiniškai 6,25 valandos. Išsiskyrimas per inkstus gali sudaryti iki 30 % viso organizmo klirensa.

Farmakokinetikos tyrimų metu acetilcisteino suleidus į veną nustatyta, kad vaistinio preparato tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,33–0,47 l/kg (bendras) arba 0,59 l/kg (redukuotas), plazmos klirensas yra 0,11 l/val./kg (bendras) arba 0,84 l/val./kg (redukuotas). Suleisto į veną vaistinio preparato pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka 30–40 min., jo kinetika yra trijų fazių (alfa, beta ir galutinė gama fazė). Acetilcisteino farmakokinetika yra proporcinga vartojamai dozei, kai AUC ir  $C_{max}$  yra nuo 200 iki 3200 mg/m<sup>2</sup>.

N-acetilcisteinas prasiskverbia per placentą ir yra aptinkamas virkštelės kraujyje. Duomenų apie vaistinio preparato prasiskverbimą į motinos pieną nėra.

Duomenų apie acetilcisteino prasiskverbimą iš žmogaus kraujo į smegenis nėra.

#### 4.2.2 Klinikinė farmakodinamika

Farmakoterapinė grupė – gleives skystinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – R05CB01.

Acetilcisteinas yra aminorūgšties cisteino darinys. Jis skystina gleives ir skatina jų šalinimą iš kvėpavimo takų. Manoma, kad acetilcisteinas ardo mukopolisacharidų grandines jungiančias disulfidines jungtis ir depolimerizuoja DNR grandines pūlingame sekrete. Dėl tokio poveikio mažėja sekreto klampumas. Manoma, kad alternatyvus acetilcisteino veikimo mechanizmas yra pagrįstas jo sudėtyje esančios reaktyviosios SH grupės gebėjimu surišti cheminius radikalus ir tokiu būdu juos padaryti nekenksmingais.

Be to, acetilcisteinas skatina glutationo, kuris nuodus padaro nekenksmingus, sintezę. Dėl šios priežasties pasireiškia acetilcisteino antitoksinis poveikis žmonėms, apsinuodijusiems paracetamoliu.

Pastebėta, kad profilaktinės acetilcisteino dozės apsaugo lėtiniu bronchitu ir (arba) cistine fibroze sergančius pacientus nuo dažnų ir sunkių ligos paūmėjimų, kuriuos sukelia bakterijos.

### **Išvados dėl biologinio ekvivalentiškumo**

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenų nepateikta. Remiantis biologinio ekvivalentiškumo gairėmis (*Guideline on the investigation of bioequivalence, London, 20 January 2010, Doc Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1Corr\*\**), biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikti nereikia, jei vaistinis preparatas vartojimo metu yra vandeninis tirpalas ir veikliosios medžiagos koncentracija tirpale yra tokia pati kaip ir referencinio vaistinio preparato. Taip pat turi būti įrodyta, kad vaistiniame preparate esančios pagalbinės medžiagos nedaro įtakos viršinio trakto peristaltikai, absorbcijai, *in vivo* tirpumui ir stabilumui.

Vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės vartojimo metu yra vandeninis geriamasis tirpalas. Pareiškėjas pateikė tirpumo tyrimų (*dissolution tests*) rezultatus, įrodančius, kad tiek tiriamasis, tiek referencinis vaistinis preparatas visiškai ištirpsta vandenyje ir vartojimo metu yra vandeninio tirpalo pavidalo. Pagalbinės medžiagos tiriamajame ir referenciniame vaistiniame preparate yra tos pačios, išskyrus leuciną ir maltodekstriną, kurie yra tik tiriamojo vaistinio preparato sudėtyje. Klinikinėje apžvalgoje yra aprašoma atlikta mokslinės literatūros šaltinių apžvalga apie galimą šių pagalbinių medžiagų įtaką vaistinio preparato biologiniam ekvivalentiškumui. Duomenų apie tokią įtaką mokslinės literatūros šaltiniuose nėra nustatyta.

Įvertinus pateiktus duomenis, vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės gairėse (*Guideline on the investigation of bioequivalence, London, 20 January 2010, Doc Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1Corr\*\**) nurodytus kriterijus, kuriais remiantis biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikti nereikia, atitinka.

### **4.3. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS**

Naujų veiksmingumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą, nebūtini. Teikiamų registracijai indikacijų formuluotė atitinka referencinio vaistinio preparato indikacijas.

### **4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS**

Naujų saugumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą, nebūtini.

### **4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS**

#### **Farmakologinio budrumo sistema**

Farmakologinio budrumo sistemos santrauka pateikta pagal direktyvos (EB) 2001/83/EB 8 (3) (ia) str. reikalavimus. Pareiškėjas nurodo, kad turi reikalingas priemones direktyvos 2001/83/EB IX dalies farmakologinio budrumo priemonių įgyvendinimui. Vaistui priskirta farmakologinio budrumo sistema: MFL21361 bei QPPV, reziduojantis Bulgarijoje.

#### **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR)**

PSUR teikiami vadovaujantis Europos vaistų agentūros skelbiamu PSUR teikimo datų sąrašu.

#### **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Pareiškėjas pateikė RVP v. 1.0, DLP 2024-07-01, pasirašytą QPPV 2023-07-19. RVP teikiamas vaistui, registruojamam pagal 10(1) str. (generinis). Pareiškėjas nepateikė duomenų II dalies Moduliams SI-SVII kaip numatyta Geros farmakologinio budrumo praktikos V modulyje (GVP Module V).

- Saugumo specifikacija

Important identified risks	None
Important potential risks	None
Missing information	None

- **Farmakologinio budrumo planas**

Pareiškėjas teigia, kad įprastos farmakologinio budrumo priemonės yra pakankamos rizikos valdymui.

- **Poregistraciniai veiksmingumo tyrimai**

Nėra numatytų poregistracinių veiksmingumo tyrimų šiam registruojamam vaistui.

- **Rizikos mažinimo priemonės**

Įprastos farmakologinio budrumo bei rizikos valdymo priemonės yra siūlomos registruojamam vaistui.

#### **4.6. NAUDOS IR RIZIKOS SANTYKIS**

Vaistinis preparatas teikiamas registruoti pagal generinę paraišką. Vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas ir saugumas grindžiami referencinio vaistinio preparato bylos duomenimis. Duomenų apie veikliosios vaistinio preparato medžiagos acetilcisteino veiksmingumą ir saugumą pakanka. Vertinama, kad registracijai teikiamo vaistinio preparato *Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės* naudos ir rizikos santykis yra palankus.

#### **4.7. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ**

Registracijai teikiamo vaistinio preparato PCS atitinka referencinio vaistinio preparato PCS.

#### **4.8. KLAUSIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES**

##### **Esminiai prieštaravimai**

Nėra.

##### **Kiti klausimai**

Nėra.

#### **4.9 IŠVADA**

Remiantis klinikiniais duomenimis, siūloma vaistinį preparatą *Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės* registruoti.

##### Terapinės indikacijos

Acetylcysteine Siromed skirtas suaugusiųjų, 14 metų ir vyresnių paauglių gleivių skystinimui ir atsikosėjimo lengvinimui sergant peršalimo sukeltu bronchitu.

#### **4.10 REKOMENDUOJAMOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

##### **Vaistinio preparato klasifikacija**

Nereceptinis vaistinis preparatas. N 10. N 20.

## APŽVALGA APIE VAISTINĮ PREPARATĄ\*

### **Bendroji informacija**

Vaistinis preparatas Acetylcysteine Siromed 600 mg šnypščiosios tabletės registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

### **Farmacinė dalis**

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – acetilcisteinas, gerai žinoma bei aprašyta Europos farmakopėjoje. Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Kvalifikuoto asmens patvirtinimas, kad veiklioji medžiaga gaminama pagal GGP reikalavimus pateiktas. Gatavo produkto gamintojo veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Byloje pateikti veikliųjų medžiagų gamintojų ir gatavo produkto gamintojo serijų analizės sertifikatai. Visi tirti kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus.

Gatavo produkto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos (citrinų rūgštis, maltodekstrinas, natrio-vandeninio karbonatas, leucinas ir sacharino natrio druska) yra gerai žinomos ir plačiai naudojamos farmacijos pramonėje. Kokybinė ir kiekybinė apelsinų skonio medžiagos sudėtis pateikta. Pagalbinių medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Apibendrinant pateikiamus referencinio ir registruojamo vaistinių preparatų palyginamuosius tyrimus, galima teigti, jog farmacinis ekvivalentiškumas tarp šių preparatų įrodytas.

Gatavo produkto gamybos procesas kontroliuojamas tinkamai.

Gatavo produkto specifikacijos kokybė yra priimtina, ji sudaryta remiantis ES gairių, Europos farmakopėjos bei ICH Q6A gairių reikalavimais. Specifikacijoje reglamentuojami priemaišų likučiai atitinka ICH gairių reikalavimus. Analizės procedūrų aprašymai pateikti, jų validacija atitinka ES gairių reikalavimus ir yra priimtini. Gamybos serijos atitinka specifikacijos reikalavimus.

Vaistinio preparato vidinė pakuotė – polipropileno tūbelė su polietileno uždoriu, kuriame yra silikagelio sausiklis. Talpyklės medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėjos, Europos komisijos reglamento reikalavimus.

Gatavo produkto stabilumo tyrimai vykdyti pagal ICH gairių reikalavimus. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis, vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai. Po pirmojo tūbelės atidarymo vaistinis preparatas tinkamas vartoti ne ilgiau kaip 90 dienų. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Vaistinį preparatą reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **Veikimo būdas ir sukliamas poveikis**

Acetilcisteinas yra aminorūgšties cisteino darinys. Jis skystina gleives ir skatina jų šalinimą iš kvėpavimo takų. Manoma, kad acetilcisteinas ardo mukopolisacharidų grandines jungiančias disulfidines jungtis ir depolimerizuoja DNR grandines pūlingame sekrete. Dėl tokio poveikio mažėja sekreto klampumas. Manoma, kad alternatyvus acetilcisteino veikimo mechanizmas yra pagrįstas jo sudėtyje esančios reaktyviosios SH grupės gebėjimu surišti cheminius radikalus ir tokiu būdu juos padaryti nekenksmingais.

### **Terapinės indikacijos**

Acetylcysteine Siromed skirtas suaugusiųjų, 14 metų ir vyresnių paauglių gleivių skystinimui ir atsikosėjimo lengvinimui sergant peršalimo sukeltu bronchitu.

### **Vartojimo metodas**

Vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

### **Išdavimo tvarka**

Nereceptinis vaistinis preparatas. N 10. N 20.