



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes
(Trazodone hydrochloride)

10-0272

Reģistrācijas apliecības turētājs:
SIA „Livorno LLC SIA”

PAR sagatavošanas datums: 2010. gada jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10 a pants
Zāļu nosaukums	Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes
Aktīvā viela	Trazodoni hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Ilgstošās darbības tabletes, 75 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	antidepresants
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N06AX05
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Livorno LLC", Meistaru iela10/12-602, LV-1050 Rīga, Latvija
Reģistrācijas numurs	10-0272
Procedūra pabeigta	21.05.2010.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas SIA "Livorno LLC", Latvija zālēm *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes*. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 21.05.2010. līdz 20.05.2015. gadam. *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* ir recepšu zāles.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Trazodonam ir pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes ir paredzētas dažādas etioloģijas depresijas ar nemieru vai bez tā un miega traucējumu ārstēšanai pieaugušajiem. Parastā deva ir 75-150 mg pirms gulētiešanas. Devu var palielināt līdz 300 mg dienā ambulatorā praksē un līdz 600 mg dienā stacionāra apstākļos, dalot to 2 daļās. Zāles jālieto vismaz 1 mēnesi, pārtraucot to lietošanu pakāpeniski.

Nav paredzēta lietošana bērniem. Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

Trazodons metabolizējas aknās un izdalās galvenokārt ar urīnu.

Zāles nav reģistrētas citās valstīs. Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Ievads

Viena *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tablete* satur 75 mg trazodona hidrohlorīda.

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes ir baltas vai dzeltenī baltas abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes ar dubultu dalījuma līniju abās pusēs. Dalījuma līnijas palīdz sadalīt tableti 3 vienādās daļās.

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes ir pieejamas pa 30 tabletēm divos PVH vai alumīnija blisteros pa 15 tabletēm ar dalījuma līniju. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Palīgvielas ir saharoze, polivinilpirolidons, karnaubas vasks un magnija stearāts.

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārlicinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. Zāļu valsts aģentūrā ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Zāļu aktīvā viela *trazodona hidrohlorīds* (Trazodoni Hydrochloridum – SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Britu Farmakopejā. Trazodona hidrohlorīda kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Aktīvās vielas ražotājs iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (DMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlīstas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidenciālam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti, un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā.

Aktīvās vielas ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas specifiskācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts uzglabāšanas laiks - 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.”

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ilgstošās darbības tabletes, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un plaši lietotas zāļu ražošanā. Produkta sastāvā ir dzīvnieku izcelsmes vielas - palīgviela magnija stearāts, ko iegūst no liellopu stearīnskābes, par šīm vielām pievienoti BSE/TSE drošības sertifikāti, tāpēc TSE pārnesšanas risks ir izslēgts.

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

Produkta specifiskācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas

analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai. Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu “Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”.

Secinājumi

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tablešu ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās trazodona īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par trazodona drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10. pantu, lai reģistrētu plaši lietotas zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā tiek analizētas trazodona farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta trazodona lietošanas drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantots plašs zinātnisko publikāciju klāsts.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi trazodonu saturošie produkti. Zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt papildus nelabvēlīgu ietekmi uz vidi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Zāļu aktīvā viela trazodons ir antidepresants. Tas ir triazolpiridīna atvasinājums un ir efektīvs, ārstējot depresiju, tostarp arī depresiju, kas saistīta ar nemieru un miega traucējumiem. Preparātam ir raksturīgs ātrs klīniskās iedarbības sākums (iedarbība parādās aptuveni pēc nedēļas). Trazodons nomāc serotonīna atpakaļsaisti, kā arī ir 5-HT₂ receptoru antagonists. Šo receptoru aktivācija bieži ir saistīta ar bezmiegu, nemieru, psihomotoru uzbudinājumu un dzimumfunkcijas izmaiņām. Trazodonu klīniskā praksē pasaulē lieto jau vairāk kā 30 gadu.

Farmakokinētika

Maksimālais uzsūkšanās laiks T_{max} ir aptuveni 4 stundas, eliminācijas pusperiods ir apmēram 12 stundas. Trazodons metabolizējas aknās un izdalās galvenokārt ar urīnu.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Trazodons ir triazolpiridīna atvasinājums, spēcīgs 5-HT_{2A} receptoru antagonists un vidēji spēcīgs serotonīna atpakaļsaistes inhibitors, kas nodrošina antidepresīvo iedarbību. Tam piemīt arī sedatīva iedarbība.

Pateicoties trazodona labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, zāles lieto dažādas etioloģijas depresijas ar nemieru vai bez tā un miega traucējumu ārstēšanai. Šo preparātu ir atļauts lietot tikai pieaugušajiem.

Tablete ir dalāma 3 vienādās daļās, lai atkarībā no slimības smaguma pakāpes, kā arī pacienta ķermeņa masas, vecuma un vispārējā stāvokļa būtu iespējams pakāpeniski palielināt devu. Pieaugušie parasti lieto 75 - 150 mg lielu dienas devu.

Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas šo devu, nodrošinot uzraudzību, var palielināt. Parasti nav nepieciešams lietot dienas devu, kuras lielums pārsniedz 300 mg.

Pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju, kā arī gados vecākiem pacientiem zāles jālieto, ievērojot piesardzību. Ja terapija ir jāpārtrauc, dienas deva jāsamazina pakāpeniski.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas trazodona farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādījumi par zāļu plašu lietošanu. Trazodona ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC punktu 10a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati, ir sniegti arī bioekvivalences/biopiejamības pētījumu dati, iepriekš veikto klīnisko pētījumu rezultāti par trazodona farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošību un efektivitāti.

Veikti arī jauni klīniskie pētījumi par trazodona farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem un attiecībā uz mijiedarbību ar uzturu.

Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantots plašs zinātnisko publikāciju klāsts. Ilgstoša lietošana, pieredze un pētījumu dati apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Klīniskais drošums

Zāļu lietošanas kontraindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām. Šīs tabletes satur saharozi, tādēļ šis preparāts ir kontraindicēts pacientiem ar pārmantotu fruktozes nepanesību, glikozes – galaktozes absorbcijas patoloģijām un saharāzes-izomaltāzes deficītu. *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* parasti ir kontraindicētas grūtniecības un zīdīšanas perioda laikā. Trazodons ir labi panesams un drošs, un tam ir pozitīvs labuma /riska attiecību izvērtējums.

Visbiežāk novērotās nelabvēlīgās blakusreakcijas ir miegainība, reibonis un vemšana. Smagākos gadījumos – koma, tahikardija, hiponatriēmija, konvulsijas, elpošanas mazspēja. Var būt bradikardija, QT intervāla pagarināšanās un *torsade de pointes* tipa ritma traucējumi.

Ilgstoša lietošana, pieredze un pētījumu dati apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Trazodonam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Trazodona drošības profilu var uzskatīt par labi zināmu, un nav identificēti jauni produktam specifiski farmakovigilances aspekti, kuri nebūtu atspoguļoti apstiprinātajā zāļu aprakstā. Papildus riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami. Iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Trazodons ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ir noteikta 1971. gada 15. oktobris. PADZ sinhronizācijas sarakstā trazodonam datu apkopošanas datums (DLP) ir noteikts 2011. gada jūnijs. Nākamais PADZ jāiesniedz līdz 2011. gada 30. augustam. Zāļu *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* pārreģistrācija paredzēta 2015. gada 20. maijā.

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām. Iesniegtie testa rezultāti nav noformēti pilnībā atbilstoši prasībām, konsultāciju ar pacientu grupām rezultāti akceptēti ar nosacījumu, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam jānovērš trūkumi.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 2. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par SIA "Livorno LLC" zālēm *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „Dažādas etioloģijas depresija ar nemieru vai bez tā un miega traucējumiem” gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17. janvāra Noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, labuma/riska attiecības izvērtējums zālēm *Rictico retard 75 mg ilgstošās darbības tabletes* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
BSE/TSE	Govju/transmisīvā sūkļveida encefalopātija
DLP	datu apkopošanas datums
DMF/ASFM	Aktīvās vielas pamatlieta
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)