



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms
(Betamethasoni dipropionas,
Gentamicini sulfas)

10-0370

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
UAB „Sveikuva”, Lietuva

PAR sagatavošanas datums: 2011. gada aprīlis

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms
Aktīvā viela	Betamethasoni dipropionas, Gentamicini sulfas
Zāļu forma, stiprums	Krēms, 0,5 mg/1 mg/g
Farmakoterapeitiskā grupa	Dermatoloģisks līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	D 07 CC 01 Betametazons un antibiotikas
Iesniedzēja nosaukums un adrese	UAB "SVEIKUVA", Veiverių g. 134, LT-46352 Kaunas, Lietuva
Procedūras numurs	10-0370
Procedūra pabeigta	01.10.2010.

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 UAB „Sveikuva”, Lietuva zālēm Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms.

10.03.2011 ZVA ir akceptējusi reģistrācijas apliecības īpašnieka maiņu no UAB „Sveikuva”, Lietuva uz Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA, Polija.

Reģistrācijas apliecība ir derīga no 01.10.2010. līdz 30.09.2015. Zāles ar nosaukumu Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms nav reģistrētas citās ES valstīs.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Zāļu aktīvajām vielām *Betamethasoni dipropionas* un *Gentamicini sulfas* ir pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošības un efektivitātes profils.

Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēmu lokāli lieto iekaisīgu dermatožu gadījumos, īpaši, ja tās ir alerģiskas izcelsmes, kuru gadījumos lokāla ārstēšana ar kortikosteroīdiem ir efektīva, un ar bakteriālas infekcijas radītām komplikācijām un saistītas ar hiperkeratozi, niezi vai akūtu alerģisku reakciju. To lieto galvenokārt atopiskā dermatīta, seborejiskā dermatīta, *lichen simplex chronicus*, hiperkeratotiskās ekzēmas, psoriāzes (izņemot plaši izplatītas formas psoriāzes), alerģiskā kontaktdermatīta, sarkanās vilkēdes (*lupus erythematosus*) un *erythema multiforme* ārstēšanā. Glikokortikoīda potenciāli spēcīgās iedarbības krēmu ieteicams lietot ārstēšanas sākumā, neilgu laika periodu un uz nelielas ādas virsmas. Zāles lieto, uzklājot nelielu daudzumu krēma uz ādas slimības skartajā vietā 1-2 reizes dienā. Zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

1 g Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēma satur 0,5 mg betametazona dipropionāta un 1 mg gentamicīna sulfāta.

Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms ir balta viendabīga masa ar raksturīgu smaržu. Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms pieejams iepildīts alumīnija tūbiņā, kas satur 15 g krēma. Tūbiņa kopā ar lietošanas instrukciju ievietota atsevišķā kartona kastītē. Palīgvielas ir hlorokrezols, cetostearilspirts, baltais mīkstais parafīns, šķidrās parafīns, makrogols 1000, kālija dihidrogenfosfāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts, hemoderms, propilēnglikols, dinātrijs edetāts, attīrīts ūdens.

Atbilstība Labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

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

Aktīvā viela

Betametazona dipropionāts (*Betamethasoni dipropionas* - SNN) un gentamicīna sulfāts (*Gentamicini sulfas* - SNN) ir zināmas aktīvās vielas, kas iekļautas Eiropas Farmakopejā. Betametazona dipropionāta un gentamicīna sulfāta kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Aktīvās vielas ražotājiem ir izsniegti Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāti.

Aktīvās vielas specifikācija izstrādāta atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvai vielai betametazona dipropionātam ir veikti stabilitātes pētījumi atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām, pētījumi veikti parastos ilgtermiņa uzglabāšanas apstākļos, paātrinātos stabilitātes noteikšanas un stresa apstākļos. Pamatojoties uz iesniegtajiem stabilitātes pētījumu datiem un CEP ir akceptējams atkārtotas pārbaudes/uzglabāšanas laiks – 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”.

Aktīvai vielai gentamicīna sulfātam stabilitātes pētījumi nav veikti, ir atsauce uz CEP. Eiropas Farmakopejā *Gentamicini sulfas* stabilitāte ir 4 gadi.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir krēms, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un ir aprakstītas Eiropas Farmakopejā. Produkta sastāvā nav dzīvnieku izcelsmes vielu, tāpēc TSE pārvešanas risks ir izslēgts.

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

Produkta specifikācijā 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 ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt”.

Secinājumi

Zāļu Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības betametazona dipropionātam un gentamicīna sulfātam ir labi zināmas. Jauni fakti par drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 a 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 aktīvo vielu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, kā arī analizēti dati par toksicitāti. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 38 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1956. gada līdz 2007. gadam. Eksperts norāda, ka tika veikts lokālas tolerances tests ar 6 baltiem trušiem. Testa rezultātā netika iegūti dati par makroskopiski redzamām izmaiņām. Secinājumos eksperts norāda, ka preklīniskie drošības dati (konvenciālo pētījumu dati par farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogēno potenciālu) neatklāj īpašu risku cilvēkam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi betametazonu un gentamicīnu 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 Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms aktīvās vielas ir betametazona dipropionāts (*Betamethasoni dipropionas* - SNN) un gentamicīna sulfāts (*Gentamicini sulfas* - SSN).

Farmakokinētika

Betametazona dipropionāts viegli iesūcas caur ādas virsslāni tālāk ādā. Tas nemetabolizējas ādā, bet metabolizējas, nokļūstot tālāk organismā, pārsvarā aknās. Tas tiek izdalīts konjugētā veidā ar glikuronskābi un nelielā daudzumā neizmainītā formā ar urīnu un vēl mazākā daudzumā caur žulti. Betametazona dipropionāta uzsūkšanās spēja caur ādu palielinās, ja to lieto uz jutīgas, ievainotas ādas, uz ādas ar bojātu epidermu vai uz iekaisušas ādas. Uzsūkšanās spēja palielinās arī gadījumā, ja krēms tiek lietots ļoti bieži vai tiek klāts uz lielas ādas virsmas. Betametazona dipropionāta uzsūkšanās spēja gados jaunākiem cilvēkiem ir lielāka kā pieaugušajiem.

Gentamicīna sulfāts pēc uzklāšanas uz nebojātas ādas neuzsūcas, taču pēc tā uzklāšanas uz bojātas ādas tas var uzsūkties asinsrites sistēmā. Gentamicīna sulfāts organismā nemetabolizējas un tiek izvadīts nemainītā formā ar urīnu.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Betametazona dipropionāts ir sintētisks fluorinēts hidrokortizona atvasinājums, kam piemīt spēcīga pretiekaisuma, pretniezes, pretalerģiska un vazokonstriktīva darbība. Tam ir lipofīlas īpašības, tas ātri nokļūst organismā, iesūcoties caur ādu. Tas mazina iekaisuma procesus, kavējot prostaglandīnu un leukotriēnu sintēzi fosfolipāzes A2 darbības bloķēšanas un samazināta šūnu membrānu fosfolipīdu izdalītā arahidonskābes daudzuma rezultātā, tam ir antialerģiska darbība, aizkavējot lokālo alerģisko reakciju veidošanos. Tas mazina proteīnu sintēzi un kolģēna nogulsnes. Betametazons paātrina proteīna sadalīšanos ādā un mazina proliferējošos procesus.

Gentamicīna sulfāts ir aminoglikozīdu tipa antibiotika, kas aptur streptokoku (A grupas beta hemolītiskais un alfa-hemolītiskais), stafilokoku (*Staphylococcus aureus* – koagulāzes pozitīvie un koagulāzes negatīvie un penicilināzi producējošie) augšanu un Gram-negatīvu baktēriju augšanu, ieskaitot *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* un *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella* un *Shigella* grupas.

Pateicoties aktīvo vielu labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, Bedicort krēms tiek lietots atopiskā dermatīta, seborejiskā dermatīta, *lichen simplex chronicus*, hiperkeratotiskās ekzēmas, psoriāzes, alerģiskā kontaktdermatīta, sarkanās vilkēdes (*lupus erythematosus*) un *erythema multiforme* ārstēšanai.

Ir iesniegti *in vitro* veiktā salīdzinājuma pētījuma dati – *Bedicort G cream (Jelfa)* un *Diprogenta cream (Schering-Plough)*. Pētījuma secinājumos ir norādīts, ka abu zāļu aktīvo vielu farmaceitiskā pieejamība ir identiska, kas apliecina zāļu terapeitisko ekvivalenci.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas aktīvo vielu farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādījumi par zāļu plašu lietošanu. Aktīvo vielu ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC punktu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkuma

veidošanā tika izmantotas 56 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1967. gada līdz 2006. gadam.

Klīniskais drošums

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Glikokortikoīda potenciāli spēcīgās iedarbības dēļ Bedicort G krēmu ieteicams lietot ārstēšanas sākumā, neilgu laika periodu un uz nelielas ādas virsmas. Zāles lieto, uzklājot nelielu daudzumu krēma uz ādas slimības skartajā vietā 1-2 reizes dienā. Krēmu nedrīkst lietot zem gaisa necaurīdīga, cieši pieguļoša apģērba. Ārstēšana nedrīkst būt bez pārtraukuma ilgāka par 2 nedēļām. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret kortikosteroīdiem, gentamicīnu vai kādu no palīgvielām. Krēms satur hlorkrezolu, cetostearilspirtu un propilēnglikolu, kuri var izraisīt alerģiskas reakcijas, lokālas ādas reakcijas vai ādas iekaisumu.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir vīrusu, sēnīšu vai tuberkulozes izraisītas ādas slimības, ādas audzēja, *acne rosacea* un *acne vulgaris*, vējbaku, stāzes dermatīta vai varikozu vēnu čūlošanās gadījumā; nedrīkst lietot uz plašiem ādas bojājumiem, ilgstoši, uz sejas ādas, ārējā auss kanālā ar iespējamu vai pierādītu bungplēvītes perforāciju; bērniem līdz 12 gadu vecumam. Krēma lietošana grūtniecības un zīdīšanas laikā nav ieteicama.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar alerģiskām, ādas slimībām, psoriāzi, ilgstošas lietošanas gadījumā, zemādas audu atrofijas gadījumā, lietojot padušu vai cirkšņu rajonā. Iespējama mijiedarbība ar zāļu līdzekļiem, kam ir imūnsupresīva vai imūnstimulējoša darbība.

Iespējamās blakusparādības ir akne, steroīdu izraisīta *purpura*, epidermas atjaunošanās kavēšana, zemādas audu atrofija, sausa āda, ādas depigmentācija un krāsas zudums, ādas atrofija un strijas, teleangiektāzijas, folikulīts, nātrene, makulopapulāri izsitumi, periorāls dermatīts, ototoksicitātes simptomi, adrenokortikotropā hormona (AKTH) sekrēcijas samazināšanās.

Zāļu ilgstoša lietošana var radīt sistēmiskus blakusefektus (tūskas, hipertensiju, imūnsupresiju), lokāla lietošana uz plakstiņiem var pastiprināt glaukomas simptomus vai paātrināt kataraktas attīstību. Pārdozēšanas, ilglaicīgas vai nepiemērotas lietošanas gadījumā var rasties Kušinga slimības simptomi.

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

Betametazona dipropionātam un gentamicīna sulfātam kā aktīvajām vielām ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Aktīvo vielu 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

Betametazons un gentamicīns ir plaši lietotas aktīvās vielas, kuras tiek izplatītas visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena nav noteikta. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 01.11.2012. Zāļu Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms pārreģistrācija paredzēta 30.09.2015.

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. Konsultācijas ar pacientu grupām ir veiktas atbilstoši minētajām prasībām.

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 UAB „Sveikuva” zālēm Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „Iekaisīgu dermatozu gadījumos, īpaši, ja tās ir alerģiskas izcelsmes, kuru gadījumos lokāla ārstēšana ar kortikosteroīdiem ir efektīva, un ar bakteriālas infekcijas radītām komplikācijām un saistītas ar hiperkeratozi, niezi vai akūtu alerģisku reakciju. To lieto galvenokārt atopiskā dermatīta, seborejiskā dermatīta, *lichen simplex chronicus*, hiperkeratotiskās ekzēmas, psoriāzes (izņemot plaši izplatītas formas psoriāzes), alerģiskā kontaktdermatīta, sarkanās vilkēdes (*lupus erythematosus*) un *erythema multiforme* ārstēšanā” gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst QRD un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām un 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 ir atzīts kā pozitīvs, zāles Bedicort G 0,5 mg/1 mg/g krēms ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
CEP	Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts
DLP	datu apkopošanas datums
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
TSE	transmisīvā spongiformā encefalopātija
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference (<i>International Conference on Harmonisation</i>)