

ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Deprexor 37,5 mg tabletes
Deprexor 75 mg tabletes
(Venlafaxinum)

13-0035
13-0036

Reģistrācijas apliecības turētājs:

SIA "Briz",
Latvija

PNZ sagatavošanas datums: 2014. gada janvāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Deprexor 37,5 mg tabletes Deprexor 75 mg tabletes
Aktīvā viela	Venlafaxinum
Zāļu forma, stiprums	Tabletes, 37.5 mg un 75 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	antidepresants
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N06AX16
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Briz", Rasas 5, Rīga, LV-0057, Latvija
Reģistrācijas numurs	13-0035 13-0036
Procedūra pabeigta	08.03.2013.

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķīrusi reģistrācijas apliecību SIA „Briz”, Latvija zālēm Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes. Reģistrācijas apliecības ir derīgas no 08.03.2013. līdz 07.03.2018. gadam.

Deprexor 37,5 mg un 75 mg tabletes ir recepšu zāles.

Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes ir indicētas depresijas epizožu ārstēšanai un depresijas epizožu recidīvu profilaksei.

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsauces (oriģinālajām) zālēm Efexor 37,5, Tabletes, (99-0142), (Reģistrācijas apliecības īpašnieks Wyeth-Lederle Pharma GmbH, Austrija), kurām reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 8 (3) pants – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai. Šis iesnieguma veids izmanto atsauci uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsauces zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmako-toksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija

pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Zāļu raksturojums

Deprexor tabletes ir paredzētas depresijas ārstēšanai un recidīvu profilaksei. Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

Katra Deprexor 37,5 mg tablete un Deprexor 75 mg tablete satur venlafaksīna hidrohlorīdu, kas atbilst attiecīgi 37,5 mg vai 75 mg venlafaksīna.

Zāles Deprexor 37,5 mg tabletes ir gaiši rozā, apaļas, plakanas tabletes ar slīpām malām un dalījuma līniju vienā pusē, kuru diametrs ir 8 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās..

Zāles Deprexor 75 mg tabletes ir gaiši rozā, apaļas, plakanas tabletes ar slīpām malām un dalījuma līniju vienā pusē, kuru diametrs ir 10 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās..

Tās ir pieejamas blisteriepakojumos (gaismas necaurspīdīgs PVH/Al), iepakojumos pa 30 tabletēm.

Zāles satur šādas palīgvielas - magnija stearātu, nātrija cietes glikolātu (A tips), laktozes monohidrātu, mikrokristālisko celulozi, sarkano dzelzs oksīdu (E172).

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

Zāļu aktīvā viela ir venlafaksīna hidrohlorīds (*Venlafaksini hydrochloridum* - SNN). Tā ir iekļauta Eiropas Farmakopejā. Venlafaksīna kvalitāte atbilst Eiropas farmakopejas un spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums 1-[(1RS)-2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride

CAS No: [93413-69-5]; [99300-78-4]

Molekulārā formula: $C_{17}H_{27}NO_2 \times HCl$

Mol.masa: : 313,87 g/mol (venlafaksīna bāzei 277,402 g/mol)

Apraksts: balts vai gandrīz balts pulveris. Brīvi šķīst ūdenī un metanolā, šķīst bezūdens etilspirtā, nedaudz šķīst vai praktiski nešķīst acetona. Novēro polimorfismu.

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Aktīvās vielas ražošanas atbilstību GMP apliecina dokumentācijai pievienotā par gatavā produkta ražotāja Kvalificētās personas deklarācija.

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

Aktīvai vielai (venlafaksīnam) aktīvās vielas ražotājfirma saskaņā ar Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātu garantē 2 gadu atkārtotās pārbaudes periodu, uzglabājot to sertifikātā norādītajos apstākļos.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma tabletes, un to izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes.

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

Produkta specififikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specififikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specififikācijai.

Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 2 gadi, ar nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā”.

Secinājumi

Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

3.1 IEVADS

Zāļu aktīvās vielas venlafaksīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par venlafaksīna papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

3.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā tiek analizētas venlafaksīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta venlafaksīna lietošanas drošība.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 55 zinātniskas publikācijas par laika periodu no 1986. gada līdz 2007. gadam.

3.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Tā kā Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes ir paredzētas citu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo venlafaksīna apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Šo iemeslu dēļ novērtējums vides riskam nav nepieciešams

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

4.1 Ievads

Venlafaksīns ir labi zināma aktīvā viela ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

4.2 Farmakokinētika

Biokvivalences pētījumi

Bioekvivalences pētījums:

Testa zāles – *Deprexor 75 mg tablets (SOPHARMA PLC, Bulgārija)*.

Atsauces zāles – *Efectin 75 mg tabletten (Wyet-Lederle Pharma GmbH, Wien, Austria)*.

Bioekvivalences pētījums – viena centra, atklāts, divu secību randomizēts, *two-way crossover*, salīdzinošs biopieejamības pētījums (n=32) – tika veikts 2005. gadā Universitātes slimnīcā „*Queen Giovanna*”. Pētījumā piedalījās 32 veseli brīvprātīgie – vīrieši un sievietes vecumā no 18 līdz 45 gadu vecumam ($\pm 10\%$ no ideālās KMI ($19 - 27 \text{ kg/m}^2$)). Pētījuma laikā netika novērotas nopietnas nevēlamās blakusparādības, biežākā nevēlamā blakusparādība bija slikta dūša. Secinājumos tiek norādīts, ka testa un atsauces zāles ir bioekvivalentas, izvērtējot farmakokinētiskos parametrus (C_{max} , AUC), kas atrodas ticamības intervāla robežās.

Ir veikts *in vitro* šķīšanas tests ar testa un atsauces zālēm, kas parāda, ka vairāk nekā 85% zāļu šķīst 15 minūšu laikā.

Secinājums par bioekvivalences pētījumu:

Pamatojoties uz iesniegto bioekvivalences pētījumu zāles *Deprexor 75 mg tablets (SOPHARMA PLC, Bulgārija)* tiek atzītas par bioekvivalentām *Efectin 75 mg tabletten (Wyet-Lederle Pharma GmbH, Wien, Austria)*.

4.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Venlafaksīna depresiju mazinošās darbības mehānisms cilvēkiem tiek saistīts ar tā spēju potencēt neiromediatoru aktivitāti centrālajā nervu sistēmā. Preklīniskie pētījumi ir pierādījuši, ka venlafaksīns un tā galvenais metabolīts, O-desmetilvenlafaksīns (ODV), ir serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanās inhibitori. Venlafaksīns ir arī vājš dopamīna atpakaļsaistīšanās inhibitors. Venlafaksīns un tā aktīvais metabolīts pavājina β adrenergiskās atbildes reakcijas gan pēc akūtas (vienreizēja deva), gan regulāras lietošanas. Venlafaksīna un ODV vispārējā ietekme uz neiromediatoru atpakaļsaistīšanos un piesaisti receptoriem ir ļoti līdzīga. Venlafaksīnam faktiski nepiemīt afinitāte pret žurkas galvas smadzeņu muskarīna, holīnerģiskajiem, H_1 histamīnerģiskajiem un α_1 adrenergiskajiem receptoriem *in vitro*. Farmakoloģiskā aktivitāte šajos receptoros var būt saistīta ar dažādām blakusparādībām, piemēram, antiholīnerģiskām, sedatīvām un kardiovaskulārām blakusparādībām, ko novēro, lietojot citus antidepresantus. Venlafaksīnam nepiemīt monoamino oksidāzi (MAO) inhibējoša darbība. *In vitro* pētījumos tika atklāts, ka venlafaksīnam faktiski nepiemīt afinitāte pret opiātu vai benzodiazepīna receptoriem.

4.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas venlafaksīna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 90 zinātniskas publikācijas par laika periodu no 1986.gada līdz 2010.gadam.

4.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret venlafaksīnu, palīgvielām vai vienlaicīgi ar neatgriezeniskajiem monoamino oksidāzes inhibitoriem. Plašāka informācija par venlafaksīna klīniskās lietošanas drošumu ir sniegta zāļu aprakstā.

4.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

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.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par*

zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām ir veikts.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota bulgāru valoda. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009.*

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes aktīvās vielas *venlafaksīna* klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju 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, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums *SIA „Briz”, Latvija zālēm Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

Deprexor 37,5 mg tabletes un Deprexor 75 mg tabletes pārreģistrācija paredzēta 2018.gada 07.martā.

SAĪSINĀJUMI

Al	alumīnijs
ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
EEK	Eiropas Ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
ICH	starptautiskā harmonizācijas konference (<i>The International Conference on Harmonization</i>)
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
PVH	polivinilhlorīds
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ZA	zāļu apraksts
ZVA	Zāļu valsts aģentūra