



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes
(Benfothiaminum)**

Reģ. Nr. 14-0186

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Wörwag Pharma GmbH & Co.KG, Vācija**

PNZ sagatavošanas datums: 2017. gada septembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10 a pants
Zāļu nosaukums	Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Benfothiaminum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes
Farmakoterapeitiskā grupa	B ₁ vitamīns, monopreparāts, benfothiaminum
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	A11DA03
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Vācija
Procedūras numurs	14-0186
Procedūra pabeigta	10.09.2014

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Ilse Pharm SIA, Latvija zālēm Benfotiamine Ilse Pharm 300 mg apvalkotās tabletes. Pēc reģistrācijas zālēm Benfotiamine Ilse Pharm mainīts reģistrācijas apliecības īpašnieks uz Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Vācija, kā arī zāļu piešķirtais nosaukums uz Benfogamma. Turpmāk tekstā minēts jaunais reģistrācijas apliecības īpašnieks un jaunais zāļu nosaukums. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 10.09.2014 līdz 09.09.2019.

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

Zāļu raksturojums

Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes ir recepšu zāles.

Nav paredzētas lietošanai bērniem.

Zāles ir paredzēts lietot:

- klīniska B₁ vitamīna deficīta, ko nevar novērst ar diētu, (piemēram, neiropātijas un kardiovaskulāri traucējumi) profilaksei un ārstēšanai;
- diabēta un alkohola polineuropātiju ārstēšanai.

Apvalkotā tablete jānorij nesakošļāta, uzdzerot šķidrumu.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg benfotiamīna.

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: tabletes kodolā – mikrokristāliskā celuloze, talks, povidons (K30), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrijs sāls, taukskābju daļēji esterificēti glicerīdi; tabletes apvalkā – hipromeloze, titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols, saharīna nātrijs sāls, talks.

Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes ir baltas iegarenas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Zāles pieejamas PVH/PVdH/alumīnija blisteros, iepakojumos pa 10, 30, 60 vai 100 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

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

Aktīvā viela

Zāļu Benfogamma aktīvā viela ir benfotiamīns. Tā nav iekļauta Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis Aktīvās vielas pamatlietu (EDMF/ASMF). Galvenais aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidencialam 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 specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi benfotiamīnam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato benfotiamīna kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 3 gadus.

Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg benfotiamīna.

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: tabletes kodolā – mikrokristāliskā celuloze, talks, povidons (K30), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrijs sāls, taukskābju daļēji esterificēti glicerīdi; tabletes apvalkā – hipromeloze, titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols, saharīna nātrijs sāls, talks.

Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes ir baltas iegarenas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs. Tableti var sadalīt vienādās devās.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (apvalkotā tablete) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

P.3 Ražošana

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

P.4 Palīgvielu kontrole

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Lielākā daļa no galaprodukta ražošanā izmantotām palīgvielām ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes. Palīgvielu, kuras nav iekļautas Eiropas farmakopejā, kvalitāte tiek kontrolēta saskaņā ar gatavā produkta ražotāja kvalitātes specifikācijām.

P.5 Galaprodukta kontrole

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Zāles iepakotas PVH/PVdH/alumīnija blisteros.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Secinājumi

Zāļu Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

Zāļu aktīvās vielas benfotiamīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par tā drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 10a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts firmas Worwag Pharma GmbH & Co.KG eksperta pārskats par *Benfotiamine 300 mg film-coated tablets* neklīnisko dokumentāciju, kas datēts 31.03.2009, ar atsaucēm uz 164 literatūras avotiem.

Autors deklarē, ka benfotiamīns, taukos šķīstošais B1 vitamīna prekursors, ir zāles, kas jau ilgstoši reģistrētas Vācijā. Eksperta pārskats balstās uz literatūras datiem no 1950-to gadu beigām līdz mūsu dienām. Preklīniskie dati liecina par benfotiamīna ļoti zemu toksicitāti dažādiem laboratorijas dzīvniekiem, kā arī nav pierādījumu teratogēniem, mutagēniem vai karcinogēniem efektiem.

Speciālie toksikoloģijas pētījumi dotai zāļu formai netika veikti, un tie netiek prasīti, atbilstoši Eiropas vadlīnijām plaši lietoto zāļu neklīniskās dokumentācijas sagatavošanai.

Autors secina, ka, balstoties uz preklīniskiem datiem, benfotiamīna 300 mg tablešu ieguvuma/riska profils ir ļoti labs. Nav konstatētas jaunas publikācijas, kas varētu ierobežot zāļu indikācijas.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (VRN)

Zāles satur dabisko produktu – B₁ vitamīnu, līdz ar ko riska apkārtējai videi novērtēšana netiek uzskatīta par nepieciešamu.

Zāles Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi benfotiamīnu 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.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

IV.2 Farmakokinētika

Ņemot vērā benfotiamīna labi zināmās farmakokinētiskās īpašības un ilgo klīnisko pieredzi, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, benfotiamīns neizmainītā veidā šķērso kuņģi, jo ir stabils skābā vidē. Tas uzsūcas divpadsmitpirkstu zarnā no devas atkarīgā veidā, atšķirībā no ūdenī šķīstošajiem tiamīna derivātiem, kas uzsūcas tievajās zarnās. Ar fosfatāžu palīdzību zarnās notiek tā defosforilācija par taukos šķīstošo S-benzoiltiamīnu (SBT). Tas uzsūcas labāk nekā ūdenī šķīstošie tiamīna atvasinājumi un no cirkulējošām asinīm nokļūst intracelulāri.

Izkliede

S-benzoiltiamīns, kas veidojas no benfotiamīna tievo zarnu sienīnās, pateicoties tā labai lipīdu šķīdībai, pasīvi proporcionāli devai nonāk asinīs un mērķa orgānu šūnās. Ar dzīvnieku autoradiogrāfiskas izmeklēšanas palīdzību, izmantojot marķēto benfotiamīnu, varēja pierādīt sevišķi augstu radioaktivitāti smadzenēs, miokardā un diafragmā.

Biotransformācija

Iekšķīgi lietots benfotiamīns ātri paaugstina tiamīna aktivitāti visās asinīs, eritrocītos, cerebrospinālajā šķidrumā, urīnā gan veseliem, gan indivīdiem ar tiamīna deficītu. Organismā tiamīns un tā taukos šķīstošie derivāti tiek konvertēti par tiamīna difosfātu (TDP), kas ir bioloģiski aktīvs metabolīts. Benfotiamīnam enzimatiski transformējoties par tiamīnu, veidojas benzoiskābe un hipurīnskābe. Arī tiamīns var tikt konvertēts par tiamīnskābi, metiltiazola etiķskābi un piramīnu.

Eliminācija

Uzņemot nelielas benfotiamīna vai tiamīna devas, aptuveni 50% tiamīna tiek izvadīts neizmainītā veidā vai esterificēta sulfāta veidā. Pāri paliek dažu metabolītu atliekas, tostarp tiamīnskābe, metiltiazola etiķskābe un piramīns.

Tiamīna izvadīšana notiek trīs fāzēs ar vienu īsu iniciālo fāzi (α fāze) 0,15 h, β pusizvadīšanas fāze 1 h un terminālā fāze aptuveni 2 dienas. Vidējais eliminācijas pusperiods 8. dienā ar tiamīna hidrohlorīda intramuskulāru ievadīšanu katru dienu ir $3,8 \pm 1,6$ h un lietojot benfotiamīnu iekšķīgi $4,1 \pm 1,2$ h. Tiamīnam, kas veidojas no benfotiamīna, tika konstatēts eliminācijas pusperiods α fāzē 5 h un β fāzē 16 h. Vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) benfotiamīnam ir 3,6 h.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

B₁ vitamīnam piemīt svarīgas koenzīma funkcijas. Galvenā tiamīna koenzīma forma ir tiamīna difosfāts (TDP), kas organismā veidojas no tiamīna vai benfotiamīna. TDP ir svarīga loma karbohidrātu metabolismā, TDP darbojas kā koenzīms, pārveidojot piruvātu par acetil-CoA, kā arī līdztekus transketolāzei pentozes-fosfāta ciklā. Tas darbojas arī citronskābes ciklā, pārveidojot alfa-ketoglutarātu par sukcinil-CoA. Tā kā enerģijas iegūšana nervu šūnās galvenokārt notiek oksidatīvās glikozes noārdīšanās ceļā, nervu funkcionēšanai ir nepieciešama pietiekama apgāde ar tiamīnu. Paaugstināta glikozes līmeņa gadījumā ir palielināta nepieciešamība pēc tiamīna. B₁ vitamīna deficīta gadījumā asinīs un audos uzkrājas noārdīšanās starpprodukti, piem., piruvāts, laktāts un ketoglutarāts, uz ko īpaši jutīgi reaģē muskulatūra, miokards un CNS. Benfotiamīns kavē šo toksisko vielu uzkrāšanos.

Tiamīns mijiedarbojas arī ar membrānu struktūrām un funkcijām, darbojas pret vielu izraisītu citotoksicitāti, novērš membrānu bojājumus un tam piemīt antineiralģiskas īpašības. Tiamīns ir farmakoloģisks acetilholīna antagonists, kas izskaidro nervu bojājumus tiamīna deficīta gadījumā.

Benfotiamīna lietošana klīniskajā praksē ir plaši atzīta.

Pateicoties benfotiamīna labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, benfotiamīns tiek lietots klīniska B₁ deficīta ārstēšanai un profilaksei, ko nevar novērst ar diētu.

Zāļu *Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes* klīnisko drošumu un efektivitāti norādīto indikāciju gadījumā pamato pieejamo klīnisko pētījumu datu pārskati un klīniskā pieredze par benfotiamīnu.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts firmas Worwag Pharma GmbH & Co.KG eksperta pārskats par *Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes* klīnisko dokumentāciju, datēts 31.03.2009., ar atsaucēm uz 84 literatūras avotiem. Benfotiamīnu saturošas zāles ir reģistrētas 60 Eiropas un ārpus-Eiropas valstīs no 1991. gada. Vācijā pirmo reizi zāles ar aktīvo vielu benfotiamīns 150 mg (*Milgamma mono 150 mg*) tika reģistrētas 1998. gadā. B₁ vitamīnam ir ļoti liela lomā cilvēka organismā un tā deficīts neatliekami jākorģē. Eksperimentālie un klīniskie pētījumi liecina par benfotiamīna efektivitāti ne tikai B₁ deficītā ārstēšanā, bet arī diabētiskās polineuropātijas un ogļhidrātu vielmaiņas traucējumu komplikāciju ārstēšanā. *Benfogamma 300 mg film-coated tablets* ir plaši lietotas zāles, kas tiek lietotas Eiropas valstīs jau vairākas dekādes. Pārsvārā doto zāļu formu lieto B₁ deficīta ārstēšanai, īpaši neiropātiju un kardiovaskulāru traucējumu, kas saistīti ar B₁ vitamīna deficītu.

Pamatojoties uz publicēto klīnisko pētījumu pārskatu un ilgstošu klīnisko pieredzi, var secināt, ka benfotiamīna terapijas ieguvuma un riska līdzsvars pie norādītām indikācijām ir labvēlīgs.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, tiamīnu vai kādu no palīgvielām.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

IV.6 Farmakovigilances sistēmas apraksts

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.7 salasāmības tests/konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas salasāmību

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) panta prasībām un Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 "Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām" 7.8. un 38. punkta prasībām.

Ir iesniegts *Benfotiamine 300 mg film-coated tablets*, Worwag Pharma GmbH & Co.Kg, lietošanas instrukcijas salasāmības tests no 25.02.2010., ko veica ELC Group. Doto zāļu lietošanas instrukcija un reģistrējamo zāļu lietošanas instrukcija ir identiskas.

Firma secina, ka testa rezultāti parādīja lietošanas instrukcijas atbilstību salasāmības prasībām un ka tā ir skaidri salasāma, saprotama, precīza un ērti lietojama.

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*.

VI. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes aktīvās vielas 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, labuma/riska attiecības izvērtējums **Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Vācija, zālēm Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Benfogamma 300 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta līdz 09.09.2019.