



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Betac 10 mg apvalkotās tabletes
(Betaksolola hidrohlorīds)**

Reģ. Nr. 17-0174

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
Medochemie Ltd., Kipra**

PAR sagatavošanas datums: 2017. gada septembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Betac 10 mg apvalkotās tabletes
Aktīvās viela	Betaksolola hidrohlorīds
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes; 10 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Selektīvi bēta adrenoreceptoru blokatori
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C07AB05
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Medochemie Ltd., Constantinoupoleos Str. 1-10, Limassol, CY-3011, Kipra
Procedūras numurs	17-0174
Procedūra pabeigta	04.08.2017.

I. IEVADS

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 Lokren 10 mg plēvele dengtos tabletēs; Sanofi-Aventis Lietuva UAB, Lietuva LT/1/97/2151/001..

Betac 10 mg apvalkotās tabletes ir līnijas paplašināšana (jauns zāļu stiprums) zālēm Betac 20 mg apvalkotās tablets (Medochemie Ltd., Kirpa; Reģ. Nr. 04-0209).

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

ATĶ kods: C07AB05. Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvi bēta adrenoreceptoru blokatori.

Terapeitiskās indikācijas: hipertensijas ārstēšana; stabilas slodzes stenokardijas profilakse. Dozēšana, lietošana un devas: hipertensijas terapijā – parastā deva ir 20 mg reizi dienā, var lietot arī 10 mg dienā; stabilas slodzes stenokardijas profilaksē – 20 mg dienā, atsevišķos gadījumos 40 mg dienā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem – deva jāpielāgo atbilstoši GFĀ. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu lielāku par 20 ml/min deva nav jāpielāgo, bet pirmajā nedēļā pēc terapijas sākuma ieteicama klīniskā novērošana. Pacientiem ar izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 20 ml/min) un pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze (hemodialīze vai peritoneālā dialīze), ieteicamā sākuma deva ir 5 mg dienā (neatkarīgi no dialīzes biežuma un laika). Ieteicamā devas palielināšana ir pa 5 mg ik pēc 2 nedēļām līdz maksimālajai devai 20 mg. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, bet terapijas sākumā ieteicama pacienta klīniskā novērošana. Gados vecākiem pacientiem (bradikardijas risks) – sākuma deva ir 5 mg dienā. Betaksololu nav ieteicams lietot

bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo trūkst informācija par drošumu un efektivitāti.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Betac 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, izliektas apvalkotās tabletes.

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.

II.2 Aktīvā viela

Zāļu sastāvā esošā aktīvā viela betaksolola hidrohlorīds ir aprakstīta Eiropas farmakopejā. Iesniegts aktīvās vielas betaksolola hidrohlorīda Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts.

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 specifikācija principā ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi betaksolola hidrohlorīdam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato aktīvās vielas kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām glabāšanas laikā. Noteiktais atkārtotās pārbaudes laiks ir 5 gadi, uzglabājot oriģinālajā iepakojumā.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg betaksolola hidrohlorīda

Palīgvielas:

Tabletes kodols - laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Tabletes apvalks - titāna dioksīds (E171), polivinilspirts, talks, lecitīns, ksantāna sveķi.

P.2 Zāļu formas izstrāde

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

Betac 10 mg apvalkotās tabletes formulācija izstrādāta kā ģenēriskas zāles, atsaucēs zāles – Lokren 10 mg plēvele dengtos tabletēs (Sanofi-Aventis Lietuva UAB, Lietuva).

Zāļu sastāvs un ražošanas metode izvēlēta, balsoties uz līdzīgu zāļu formu ražošanā iegūtu pieredzi. Rezultātā, galprodukta zāļu formas izstrāde un tās apraksts ir pietiekoši pamatoti un atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

P.3 Ražošana

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa iekšējās kontroles pasākumi ir atbilstoši procesa kvalitātes, stabilitātes un atkārtojamības nodrošināšanai.

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.

Magnija stearāts var būt augu vai dzīvnieku izcelsmes.

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

PVH/PVdH-Alumīnija blisteri ievietoti kartona kastītē.

Iepakojumi pa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts sekojošs uzglabāšanas laiks – 3 gadi.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu 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 nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas betaksolola farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā šīs zāles ir ģenēriskas zāles, kas būtiski līdzīgas Eiropas Savienībā (ES) jau reģistrētām oriģinālzālēm Lokren, saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Iesniegums reģistrācijai pamatojas uz jau publicētajiem neklīniskajiem datiem un ir akceptējams.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju datēts ar 2011. gada martu. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 20 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1986. gada līdz 2005. gadam.

Kopsavilkumā eksperts analizē betaksolola farmakodinamiskās (t. sk. ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu, palēninot sirdsdarbības frekvenci un samazinot miokarda kontraktilitāti, automātismu (impulsu vadīšanu); nozīmi sirds mazspējas un hipertensijas terapijā; ietekmi uz elpceļiem (paaugstinot rezistenci); metabolos efektus (lipīdu vielmaiņa, glikēmija, kālija līmenis); neiroprotektīvo (tīklenes) ietekmi), ķīmiskās un farmakokinētiskās (t. sk. mijiedarbību ar citām vielām) īpašības, kā arī toksikoloģisko pētījumu datus. Toksikoloģiskie pētījumi: akūtas toksicitātes pētījumos – suņiem LD₅₀ 30 - 60 mg/kg, pelēm – 48 mg/kg, lietojot p/o; pētījumos netika iegūti dati par genotoksicitāti (*in vitro* un *in vivo* baktēriju un zīdītāju šūnu pētījumi); pētījumos ar pelēm (devas 6, 20 un 60 mg/kg) un žurkām (devas 3, 12 un 48 mg/kg) netika iegūti dati par kancerogenitāti; pētījumos ar žurkām netika iegūti dati par negatīvu ietekmi uz fertilitāti (lietojot devās līdz pat 256 mg/kg/d); pētījumos par ietekmi uz embriofetālo attīstību, piemēram, lietojot žurkām devas 4, 40 vai 400 mg/kg/d, tika iegūti dati par palielinātu pēcimplantācijas traucējumu risku (no devas atkarīgs risks), samazinātu metiena skaitu un pēcnācēju svaru, paaugstinātu skeleta un iekšējo orgānu defektu risku. Analizējot palīgvielas, eksperts norāda (īsumā aprakstot katru palīgvielu), ka visas uzskaitītās palīgvielas tiek plaši lietotas dažādos farmaceitiskos formulējumos, visas palīgvielas, kas izmantotas ražošanas procesā, tiek lietotas saskaņā ar "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" (EMEA/410/01 – rev. 2, October 2003).

Secinājumos eksperts norāda, ka, pamatojoties uz farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas, kā arī ilgstošas lietošanas pieredzes (ilgāk nekā 15 gadi) datiem, betaksolola lietošanai ir pozitīva nozīme (ieguvums lielāks par risku).

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma datiem, var secināt, ka tās ir labi zināmas un efektīvas zāles.

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

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)

Betac 10 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas citu betaksololu saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo betaksolola daudzumu, 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

IV.1 Ievads

Betaksolols 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.

IV.2 Farmakokinētika

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgas lietošanas betaksolola uzsūkšanās ir ātra un pilnīga. Pirmā loka metabolisms ir ļoti neliels. Biopieejamība ir augsta, apmēram 85%, kas izraisa nelielas interindividuālas un intraindividuālas izmaiņas ilgstošas terapijas laikā. Maksimālā betaksolola koncentrācija plazmā (T_{max}) tiek sasniegta apmēram pēc 3 stundām. Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 50%, tāpēc zāļu mijiedarbības risks ir ierobežots. Izkliede: izklijes tilpums ir aptuveni 6 l/kg. Biotransformācija: lielākā daļa betaksolola tiek metabolizēta par neaktīviem metabolītiem. Aktīvie metabolīti arī ir kardioselektīvi. Eliminācija: tikai 10 – 15% no lietotajām zālēm izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Eliminācijas pusperiods ir robežās no 15 līdz 20 stundām, kas pieļauj betaksolola lietošanu reizi dienā.

Zāļu reģistrācija pamatojas uz bioekvivalences pētījumu, kurā pierādīta būtiskā līdzība starp zālēm Betac 20 mg apvalkotās tabletes un atsauces zālēm. Saskaņā ar vadlīnijas *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** prasībām, bioekvivalences pētījuma rezultātus var attiecināt uz Betac 10 mg apvalkoto tablešu devu.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Betaksolols ir kardioselektīvs bēta adrenoreceptoru blokators. Šīm zālēm raksturīga ilga iedarbība, tām nav iekšējās simpatomimētiskās aktivitātes, tām ir viegla membrānu stabilizējoša aktivitāte un zema lipīdu šķīdība. Betaksolols izraisa parietālā spiediena samazināšanos, palielina koronārā pildījuma laiku (diastoliskais pagarinājums) un samazina miokarda skābekļa patēriņu. Šī iedarbība ir saistīta ar vieglu negatīvo inotropo un dromotropo iedarbību. Betaksolols samazina arī renīna un aldosterona līmeni.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2011. gada martu. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 25 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1980. gada līdz 2005. gadam.

Eksperts norāda, ka zāles tiek reģistrētas kā līnijas paplašināšana – šobrīd ir reģistrēts 20 mg zāļu stiprums. Kopsavilkumā eksperts īsumā apraksta betaksolola ķīmisko struktūru, farmakodinamiskās īpašības (darbības mehānismu).

Eksperta pārskats par aktīvās vielas betaksolola farmakoloģiskajām īpašībām, drošības un efektivitātes līmeni atbilst prasībām.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar: paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielām; neārstētu sirds mazspēju; kardiogēnu šoku; otrās vai trešās pakāpes AV blokādi (bez kardiostimulatora); smagu sinusa bradikardiju (< 45 – 50 sitieni/minūtē); Princmetāla (variānta) stenokardiju (tās tīro formu monoterapijas gadījumā); sinuatriālu disfunkcija (tajā skaitā sinuatriāla blokāde); izteiktu Reino sindromu un perifēro artēriju slimību; neārstētu feohromocitomu; hipotensiju; metabolo acidozi; vienlaicīgu floktafenīna vai sultoprīda lietošanu; anafilaktisku šoku anamnēzē; smagu bronhiālo astmu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību.

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 Riska pārvaldības plāns (RPP) un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Betac 10 mg apvalkotās tabletes lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Betac 10 mg apvalkotās tabletes drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

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

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 59(3) un 61(1) pantu 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. Tests tika veikts Lietuvā lietuviešu valodā 2015. gadā no 4. jūnija līdz 12. jūnijam ar zālēm Betac 10 mg apvalkotās tablets. Pilottestā piedalījās 3 subjekti, 1. fāzē – 10 subjekti, 2. fāzē – 10 subjekti (vecuma grupā no 26 līdz 51 gada vecumam, 13 sievietes un 10 vīrieši). Testa ietvaros tika pārbaudīti salasāmības aspekti saistībā ar zāļu lietošanas veidu/biežumu/uzglabāšanu un drošumu (15 jautājumi) – rezultāti apliecina, ka informācija ir viegli atrodama, uztverama/saprotama. Pamatojoties uz testu datiem, izmaiņas LI netika veiktas. 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. Informācija lietošanas instrukcijā ir saprotama un viegli atrodamā.

V. SECINĀJUMI, IEGUGUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II daļas *Iesniegums ģenēriskām zālēm* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Betac 10 mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Betac 10 mg apvalkotās tabletes aktīvās vielas betaksolola hidrohlorīda 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 Medochemie Ltd., Kipra zālēm Betac 10 mg apvalkotās tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Betac 10 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 03.08.2022.