



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Betamaks 50 mg tabletes
Betamaks 100 mg tabletes
Betamaks 200 mg tabletes
(Sulpiridum)**

Reģ. Nr.17-0061; 17-0062; 17-0063

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
AS Grindeks,
Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2017. gada jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ jauktais iesniegums Dir.2001/83/EK 10 (3) pants Betamaks 50 un 100 mg tabletēm; iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants – Betamaks 200 mg tabletēm
Zāļu nosaukums	Betamaks 50 mg tabletes Betamaks 100 mg tabletes Betamaks 200 mg tabletes
Aktīvās viela	Sulpirīds
Zāļu forma, stiprums	Tabletes, 50 mg; 100 mg; 200 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Antipsihotiskie līdzekļi, benzamīda atvasinājumi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N05AL01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S Grindeks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	17-0061; 17-0062; 17-0063
Procedūra pabeigta	23.03.2017.

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) ir reģistrējusi un piešķīrusi reģistrācijas apliecību firmas A/S Grindeks, Latvija, zālēm Betamaks 50 mg tabletes; Betamaks 100 mg tabletes; Betamaks 200 mg tabletes (turpmāk tekstā – Betamaks). Reģistrācijas apliecība ir derīga no 23.03.2017. līdz 22.03.2022.

Reģistrācijas likumīgais pamats zālēm Betamaks 50 mg un 100 mg tabletēm ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (3) pants - *jauktais iesniegums*, jo atsaucies zālēm Dogmatil Fuerte 200 mg tabletes ir cits stiprums. Betamaks 200 mg tabletēm reģistrācijas likumīgais pamats ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants – *iesniegums ģenēriskām zālēm*.

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

Atsaucē zāles ir Spānijas kompānijas Sanofi-Aventis, S.A., zāles Dogmatil Fuerte 200 mg tabletes, kas reģistrētas ES dalībvalstī Spānijā kopš 1969. gada.

Zāļu raksturojums

Zāles indicētas: depresīvo traucējumu ar psihotiskiem simptomiem ārstēšanai kombinācijā ar antidepresantiem, ja ārstēšana tikai ar antidepresantiem ir bijusi neefektīva, un citu nopietnu depresijas formu ārstēšana, kas ir rezistentas pret antidepresantiem.

Vertigo ārstēšana gadījumos, ja nav bijusi reakcija uz standarta *vertigo* ārstēšanu.

Akūtu un hronisku psihožu ārstēšana.

Sulpirīda efektivitāte un drošums bērniem nav pilnībā izpētīts. Tādēļ tā lietošana nav ieteicama šajā pacientu grupā.

Betamaks ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Betamaks 50 mg: baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar plakanām gludām virsmām, ar noslīpinātām šķautnēm. Tabletes izmēri: diametrs 6,0±0,2 mm, augstums 2,1±0,3 mm.

Betamaks 100 mg: baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar plakanām gludām virsmām, ar noslīpinātām šķautnēm. Tabletes izmēri: diametrs 7,0±0,2 mm, augstums 3,1±0,3 mm.

Betamaks 200 mg: baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar plakanām gludām virsmām, ar noslīpinātām šķautnēm, ar vienu dalījuma līniju. Tabletes izmēri: diametrs 10,0±0,2 mm, augstums 3,1±0,3 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

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

Aktīvā viela sulpirīds ir iekļauts Eiropas Farmakopejā, Monogrāfija Nr. 1045. Iesniegts aktīvās vielas sulpirīda Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts Nr. R0-CEP 2011-074-Rev 03.

Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusies, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

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

Stabilitātes pētījumi sulpirīdam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato sulpirīda kvalitātes atbilstību specifikācijas prasībām uzglabāšanas laikā. Noteiktais atkārtotās pārbaudes laiks 5 gadi.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Viena tablete satur 50 mg, 100 mg vai 200 mg sulpirīda.

Palīgvielas: laktozes monohidrāts, metilceluloze, kartupeļu ciete, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, talks.

P.2 Zāļu formas izstrāde

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

Betamaks tabletes ir ātras iedarbības cietā zāļu forma. Zāļu sastāvs un ražošanas metode izvēlēta, balsoties uz līdzīgu zāļu formu ražošanā iegūtu pieredzi. Stabilitātes un saderības problēmas nav novērotas.

Rezultātā, galaprodukta zāļu formas izstrāde un tās apraksts ir pietiekoši pamatoti un atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

P.3 Ražošana

Galaprodukta 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. Galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes. Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas vai jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek izmantotas.

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/alumīnija folijas blisteris.

Iepakojumā 30 tabletes (10 tabletes blisterī. 3 blisteri kartona kastītē).

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 sekojošs uzglabāšanas laiks: 3 gadi.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Secinājumi

Kvalitātes dokumentācija zālēm Betamaks ir apmierinoša un pamatā atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Betamaks 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 Betamaks nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Betamaks tiek reģistrētas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) un (3) pantu.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Zāļu aktīvās vielas sulpirīda farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir plaši pazīstamas. Dati par jauniem vai papildu neklīniskiem pētījumiem netika iesniegti, kas ir pieņemams tāda tipa iesniegumiem.

Ir iesniegts eksperta pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2016. gada 15. janvāri. Eksperta pārskats balstās uz literatūras avotiem. Pievienotas 66 atsauces, kas ietver literatūras datus par laika periodu no 1976. gada līdz 2015. gadam. Pamatojoties uz minēto eksperta pārskatu, var secināt, ka sulpirīda toksikoloģiskais profils ir labi zināms un pieejamie neklīniskie dati neliecina par iespējamu kaitējumu cilvēkam.

Secinājumi

Ņemot vērā zāļu aktīvās vielas sulpirīda plašu lietošanu medicīnā, papildu neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

Pievienotās publikācijas sniedz akceptējamu zinātnisko pamatojumu eksperta pārskatam, kurā ietverta visa nepieciešamā informācija par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām un toksikoloģiskām īpašībām.

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

Betamaks 50 mg, 100 mg un 200 mg tabletes ir paredzētas citu sulpirīda saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo sulpirīda daudzumu, kas nonāks apkārtējā vidē.

Zāles Betamaks nesatur komponentus, kas var radīt papildu bīstamību apkārtējai videi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Zāles Betamaks pieder farmakoterapeitiskai grupai - antipsihotiskie līdzekļi, benzamīda atvasinājumi; ATĶ kods: N05AL01. Tās paredzētas depresīvo traucējumu, *vertigo* un psihožu ārstēšanai.

IV.2 Farmakokinētika

Sulpirīds lēni absorbējas no gremošanas trakta, maksimālo plazmas koncentrāciju sasniedzot pēc 3 - 6 stundām. Sulpirīdam raksturīga zema biopieejamība - aptuveni 30% no enterāli ievadītās devas. Aptuveni 40% sulpirīda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Sulpirīds labi izplatās audos, šķērso placentāro barjeru, izdalās krūts pienā un nelielā daudzumā nonāk arī cerebrospinalajā šķidrumā. Sulpirīds vāji metabolizējas aknās, nav aktīvu metabolītu. Tā ekskrēcija norisinās

pārsvarā glomerulāras filtrācijas ceļā. Neabsorbētā daļa izdalās neizmainītā veidā ar fēcēm. Sulpirīda eliminācijas pusperiods ir 6 - 7 stundas.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Sulpirīds ir atipisks antipsihotisks līdzeklis ar plašu darbības spektru, kas pieder benzamīdu grupai. Tam ir mērena antipsihotiska, viegla antidepresīva, veģetatīvo nervu sistēmu regulējoša un pretvemšanas darbība. Sulpirīdam piemīt selektīva iedarbība uz D2 dopamīnreceptoriem ar augstāku afinitāti pret D2 autoreceptoriem. Sulpirīdam piemīt devas atkarīga farmakoloģiskā iedarbība. Mazās devās sulpirīds izraisa dopamīna presinaptiskās atpakaļsaistīšanās kavēšanu, lielās devās sulpirīds bloķē dopamīnerģisko pānesi CNS. Selektīvās iedarbības dēļ sulpirīds retāk izraisa ekstrapiramidālas reakcijas. Sulpirīds iedarbojas arī uz hipotalamu normalizējot tur lokalizēto augstāko veģetatīvo centru aktivitāti. Tam piemīt arī spazmolītiska un prokinētiska iedarbība uz gremošanas traktu.

Bioekvivalence

Reģistrācijas pieteikumam saistoša vadlīnija *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, saskaņā ar kuras prasībām veikts bioekvivalences pētījums - zāles Betamaks 200 mg tabletes salīdzinātas ar atsauces zālēm Dogmatil Forte 200 mg tabletes (Sanofi-Aventis, S.A., Spānija).

Bioekvivalences pētījums veikts Čehijas Republikā CEPHA s.r.o. pētījumu centrā 2015. gadā. Pamatojoties uz iesniegto bioekvivalences pētījumu, zāles Betamaks 200 mg tabletes (JSC Grindeks, Latvija) tiek atzītas par bioekivalentām zālēm Dogmatil Forte 200 mg tabletes (Sanofi-Aventis, S.A., Spānija).

Pētījuma EudraCT No. 2014-004950-32 rezultātus ar sulpirīda 200 mg tabletes zāļu formu var ekstrapolēt uz citiem, mazākiem stiprumiem 50 mg un 100 mg tabletes atbilstoši vadlīnijas *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 4.1.6. apakšpunkta nosacījumiem, ja tiek veikts salīdzinošais šķīšanas tests.

Salīdzinošais šķīšanas tests Betamaks 50 mg tabletēm, Betamaks 100 mg tabletēm un Dogmatil Forte 200 mg tabletēm apstiprina, ka šķīdība dažādu devu tabletēm ir vienāda. Tādejādi, RAĪ var tikt atbrīvots no pienākuma veikt papildus bioekvivalences pētījumus Betamaks 50 mg tabletēm un Betamaks 100 mg tabletēm.

Slēdziens: analizējot zāļu farmakokinētiskos datus un bioekvivalences pētījuma rezultātus var secināt, ka bioekvivalence (būtiskā līdzība) starp pētāmām zālēm Betamaks 200 mg tabletes (JSC Grindeks, Latvija) un atsauces zālēm Dogmatil Forte 200 mg tabletes (Sanofi-Aventis, S.A., Spānija) ir pierādīta.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta pārskats par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2016. gada 18. janvāri. Eksperta pārskats balstās uz literatūras avotiem, ko apstiprina atsauces uz 129 publikācijām par laika periodu no 1975. gada līdz 2015. gadam.

Eksperta pārskats par aktīvās vielas sulpirīda farmakoloģiskajām īpašībām, drošuma 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 no palīgvielām; prolaktīnkarīgiem audzējiem; feohromocitomu; vienlaicīgi ar levodopu vai antiparkinsonisma līdzekļiem; akūtu porfīriju; ar esošu QT intervāla pagarināšanos vai klīniskās situācijās, kas tam rada papildu risku.

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 farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

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 iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Betamaks 50/100/200 mg tabletes lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Betamaks 50/100/200 mg tablešu drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

Prasības 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. punktā.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota latviešu 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*.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

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

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Betamaks pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES

likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Betamaks aktīvās vielas *sulpirīda* 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 A/S Grindeks Latvija, zālēm Betamaks 50 mg tabletes; Betamaks 100 mg tabletes; Betamaks 200 mg tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Betamaks 50 mg tabletes; Betamaks 100 mg tabletes; Betamaks 200 mg tabletes pārreģistrācija paredzēta 22.03.2022.