



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Ipigrix 20 mg tabletes
(Ipidacrini hydrochloridum)**

Reģ. Nr. 16-0203

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
A/S Grindeks, Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2016. gada decembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Ipigrix 20 mg tabletes
Aktīvās viela	Ipிடacriņi hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Tabletes
Farmakoterapeitiskā grupa	Holīnesterāzes inhibitors
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N07AA
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S Grindeks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	16-0203
Procedūra pabeigta	22.11.2016.

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 zālēm Neiromidin 20 mg tabletes (reģistrācijas apliecības īpašnieks A/S Olainfarm, Latvija), kam reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK prasībām.

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.

Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu Ipigrix 20 mg tabletes reģistrācija.

Zāļu raksturojums

Terapeitiskās indikācijas:

- Perifērās nervu sistēmas slimības (neirīts, polineirīts, polineuropātija, poliradikuloneuropātija, miastēnija un dažādas etioloģijas miastēnijas sindroms);
- Bulbāras paralīzes un parēzes;
- Atveseļošanās periods pēc organiskiem CNS bojājumiem ar kustību traucējumiem;
- Demielinizējošu slimību kompleksa ārstēšana;
- Dažādas izcelsmes atmiņas traucējumi (Alcheimera slimība un citas vēlīna vecuma demences formas);
- Zarnu atonija.

Devas: Devas un ārstēšanas ilgums tiek noteikts individuāli atkarībā no slimības smaguma pakāpes.

Perifērās nervu sistēmas slimības, miastēnija un miastēnijas sindroms

Lieto 10-20 mg ipidakrīna 1-3 reizes dienā.

Ārstēšanas kursa ilgums ir no viena līdz diviem mēnešiem. Nepieciešamības gadījumā ārstēšanas kursu var atkārtot vairākas reizes ar 1-2 mēnešu intervālu. Lai nodrošinātu 10 mg reizes devu, ir pieejama cita zāļu forma (2 ml Ipigrix 5 mg/ml šķīdums injekcijām).

Lai novērstu miastēniskās krīzes attīstību smagu neiromuskulārās pārvades traucējumu gadījumā, īslaicīgi parenterāli ievada 15-30 mg (1-2 ml Ipigrix 15 mg/ml šķīduma injekcijām). Ārstēšanu turpina ar Ipigrix tablešu zāļu formu, un devu palielina līdz 20-40 mg 5-6 reizes dienā. Maksimālā dienas deva var sasniegt 240 mg.

Dažādas izcelsmes atmiņas traucējumi (Alcheimera slimība un citas vēlīna vecuma demences formas)

Devas un ārstēšanas kursa ilgumu nosaka individuāli. Maksimālā dienas deva var sasniegt 200 mg. Ārstēšanas kursa ilgums ir no viena mēneša līdz vienam gadam.

Zarnu atonija

Deva ir 20 mg 2-3 reizes dienā 1-2 nedēļas.

Pediātriskā populācija

Šo zāļu drošums, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīts.

Lietošanas veids

Tabletes lieto iekšķīgi. Tablete jānorij, uzdzerot ūdeni.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Apraksts: Baltas vai gandrīz baltas apaļas tabletes ar plakanām virsmām un noslīpinātām šķautnēm.

Aktīvā viela: viena tablete satur 20 mg ipidakrīna hidrohlorīda.

Palīgvielas: laktozes monohidrāts; kartupeļu ciete; kalcija stearāts.

Iepakojuma veids un saturs: iepakojumā 50 tabletes (25 tabletes PVH/alumīnija folijas blisterī, 2 blisteri kartona kastītē).

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

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

Stabilitātes pētījumi ipidakrīna hidrohlorīdam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato ipidakrīna hidrohlorīda kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā. Noteiktais atkārtotās pārbaudes periods ir 5 gadi, ja aktīvo vielu uzglabā oriģinālā iepakojumā.

Ipidakrīna hidrohlorīda stabilitāte ir apstiprināta veiktajos un aprakstītajos stabilitātes pētījumos stresa apstākļos.

Aktīvā viela nav iekļauta Eiropas farmakopejā.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Aktīvā viela: viena tablete satur 20 mg ipidakrīna hidrohlorīda.

Palīgvielas: laktozes monohidrāts; kartupeļu ciete; kalcija stearāts.

P.2 Zāļu formas izstrāde

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

Ipigrix 20 mg tablešu formulācija izstrādāta kā ģenēriskas zāles, atsauces zāles – Neiromidin 20 mg tabletes (A/S Olainfarm, Latvija).

Ipigrix tabletes ir ātras iedarbības cietā zāļu forma. Zāļu sastāva un ražošanas metodes izvēle ir atbilstoši aprakstīta.

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. Eiropas farmakopejā aprakstīto palīgvielu 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

Zāļu specifiskācijā 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 specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifiskācijai.

P.6 Iepakojums

Iepakojumā 50 tabletes (25 tabletes PVH/alumīnija folijas blisterī, 2 blisteri kartona kastītē).

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

P.7 Galprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts sekojošs uzglabāšanas laiks – 5 gadi.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Kvalitātes dokumentācija zālēm Ipiatrix 20 mg tabletes pamatā atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

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- ipidakrīna- farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par ipidakrīna papildu neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2015. gada decembri. Eksperta kopsavilkuma veidošanā ir izmantota 61 zinātniskā publikācija par laika periodu no 1991. gada līdz 2015. gadam. Kopsavilkumā eksperts apraksta ipidakrīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Pamatojoties uz minēto eksperta kopsavilkumu var secināt, ka ipidakrīna toksikoloģiskais profils ir labi zināms un pieejamie neklīniskie dati neliecina par iespējamu kaitējumu cilvēkam.

Pievienotās publikācijas sniedz akceptējamu zinātnisko pamatojumu eksperta kopsavilkumam, kurā ietverta nepieciešamā informācija par zāļu farmakoloģiskajām, farmakokinētiskajām un toksikoloģiskajām īpašībām.

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

Atbilstoši atbildīgās personas 2016. gada 12. februāra Vides riska novērtējuma ziņojumam, nepastāv riski apkārtējai videi.

Zāles Ipigrix 20 mg tabletes nesatur komponentus, kas var radīt papildus bīstamību apkārtējai videi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Turklāt Ipigrix 20 mg tabletes ir paredzētas citu ipidakrīnu saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrācija nepalielinās kopējo ipidakrīna apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas - ipidakrīna - farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas, tam ir pierādīta efektivitāte un drošums. Jauni dati par ipidakrīna papildus klīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10(1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic, bet ir jāpierāda, ka zāles ir būtiski līdzīgas atsauces zālēm. Zāļu reģistrācijas pamatojumam ir iesniegts viens bioekvivalences pētījums.

IV.2 Farmakokinētika

Uzsūkšanās

Lietojot perorāli, ipidakrīns ātri uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Uzsūkšanās galvenokārt notiek no divpadsmitpirkstu zarnas, mazākā mērā no tievajām zarnām. Aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā, pēc 10 mg devas lietošanas, tiek sasniegta pēc vienas stundas.

Izkliede

40-55 % aktīvās vielas saistās ar plazmas proteīniem. Ipidakrīns ātri nonāk audos un, iestājoties sadalījuma līdzsvaram, plazmā atrodams tikai 2 % zāļu vielas.

Biotransformācija

Ipidakrīns metabolizējas aknās.

Eliminācija

Ipidakrīna eliminācija noris renāli un ekstrarenāli, prevalējot ekskrecijai ar urīnu. Eliminācijas pusperiods ir 40 minūtes. Ekskrecija caur nierēm ar urīnu noris galvenokārt sekrēcijas ceļā nieru kanāliņos un tikai 1/3 zāļu izdalās, filtrējoties kamoliņos. Pēc perorālas lietošanas ar urīnu neizmainītā veidā izdalās 3,7 % devas, pēc parenterālas ievadīšanas – 34,8 % devas.

Zāļu reģistrācijas pamatojumam iesniegts viens bioekvivalences pētījums (EUDRACT Nr. 2015-003977-14). Tas ir randomizēts, atklāts, divu periodu, divu terapiju, krustenisks vienas devas bioekvivalences pētījums 72 veselīgiem brīvprātīgajiem tukšā dūšā, kurā salīdzinātas reģistrējamās A/S “Grindeks”, Latvija ipidakrīna hidrohlorīdu 20 mg saturošās tabletes (testa zāles) ar atsauces zālēm Neiromidin 20 mg tabletes (A/S “Olainfarm”, Latvija). Pētījuma klīniskā un analītiskā daļa veikta Quinta-Analytica s.r.o., Čehijā. Pētījums veikts 2015. gada novembrī- decembrī.

Bioekvivalences pētījumu rezultātu kopsavilkums.

Farmakokinētiskie parametri

Terapija	AUC _{0-t} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	t _{max} h	AUC _{0-∞} xg/ml/h
----------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------	-------------------------------

Testa zāles	42,433	12,692	0,91	55,810
Atsauces zāles	41,827	12,877	0,88	51,255
*Attiecība (90% TI)	94,72 – 108,66/ 106,40%	92,22 – 105,34/ 101,64%	43,81-36,80/ 102,75%	80,96- 77,64/105,86%

AUC_{0-t}	Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes no ievadīšanas līdz pēdējai nosakāmai koncentrācijai laikā t.
AUC_{0-∞}	Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes ekstrapolēts nenoteiktā laikā.
C_{max}	Maksimālā koncentrācija plazmā
t_{max}	Laiks līdz C _{max} sasniegšanai

*ln-transformētas vērtības

Testa zāļu C_{max} un AUC 90% TI rādītāji, salīdzinot ar atsauces zālēm, ir vadlīnijā *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** noteikto 80%-125% kritēriju robežās. Pamatojoties uz iesniegtā bioekvivalences pētījuma rezultātiem, testa zāles Ipiatrix 20 mg tabletes (A/S “Grindeks”, Latvija) ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm Neiromidin 20 mg tabletes (A/S “Olainfarm”, Latvija).

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Ipidakrīns ir atgriezenisks holīnesterāzes inhibitors. Tas tieši stimulē impulsu pārvadi CNS un neiromuskulārās sinapsēs, bloķējot membrānas kālija kanālus. Ipidakrīns pastiprina ne tikai mediatora acetilholīna, bet arī adrenalīna, serotonīna, histamīna un oksitocīna ietekmi uz gludo muskulatūru.

Ipidakrīna galvenie farmakoloģiskie efekti ir neiromuskulārās pārvades atjaunošana un stimulēšana, impulsa pārvades atjaunošana perifērajā nervu sistēmā pēc dažādu faktoru (piemēram, traumas, iekaisuma, vietējas anestēzijas līdzekļu, dažu antibiotiku un kālija hlorīda iedarbības u. c.) izraisītas blokādes, gludās muskulatūras orgānu kontraktilitātes pastiprināšana visu agonistu ietekmē, izņemot kālija hlorīdu, specifiska mērena CNS stimulācija kombinācijā ar atsevišķām sedatīvas darbības izpausmēm un atmiņas uzlabošanu.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2015. gada 18. decembri. Kopsavilkumā eksperts analizē bioekvivalences pētījuma un zinātnisko publikāciju datus. Eksperta kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 69 publikācijas par laika - periodu no 1991. gada līdz 2015. gadam. Izvērtējot bioekvivalences pētījuma datus, secināts, ka reģistrējamās zāles ir būtiski līdzīgas (ģenēriskas) atsauces zālēm. Kopsavilkumā aprakstītas ipidakrīna farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības, drošums un efektivitāte.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Ipidakrīna drošums ir labi zināms. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami

šāda veida iesniegumam. Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām norādītajās indikācijās. Bioekvivalences pētījuma dati neliecina par jauniem vai neparedzētiem zāļu drošuma aspektiem. Reģistrācijai iesniegtās zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm.

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 ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar **Ipigrix 20 mg tabletes** lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai. Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam **Ipigrix 20 mg tabletes** drošuma raksturojumam. Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

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. punktā.

Saprotamības tests ir veikts 2016. gadā Latvijā. Testēšanā piedalījās 20 dalībnieki vecuma grupā no 20 gadiem.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83/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* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm **Ipigrix 20 mg tabletes pierāda** pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošajām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu **Ipigrix 20 mg tabletes** aktīvās vielas *ipidakrīna 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, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums A/S Grindeks, Latvija, zālēm ***Ipigrix 20 mg tabletēs*** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Ipigrix 20 mg tabletēs* pārreģistrācija paredzēta 21.11.2021.