



**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA**

**STATE AGENCY OF MEDICINES**

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

### **Benosen Trio apvalkotās tabletes**

*(Melissae folii extractum siccum, Valerianae radicis extractum siccum, Passiflorae herbae extractum siccum)*

Reģ.Nr. 14-0108

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Walmark a.s.,  
Čehija

**PNZ sagatavošanas datums:** 2015. gada janvāris

### Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm Dir.2001/83/EK 16a pants
Zāļu nosaukums	Benosen Trio apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Melissae folii extractum siccum, Valerianae radices extractum siccum, Passiflorae herbae extractum siccum
Zāļu forma, stiprums	112,5 mg/125 mg/80 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	nomierinošs līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N05CM
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Medical MC SIA , Kr. Valdemāra iela 33-21,Rīga, LV-1010, Latvija
Reģistrācijas numurs	14-0108
Procedūra pabeigta	16.04.2014.

## 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) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Medical MC SIA, Latvija zālēm Benosen Trio apvalkotās tabletes. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 16.04.2014. līdz 15.04.2019.

Pēc reģistrācijas zālēm Benosen Trio apvalkotās tabletes mainīts reģistrācijas apliecības īpašnieks uz Walmark a.s, Čehija. Turpmāk tekstā minēts jaunais reģistrācijas apliecības īpašnieks.

*Benosen Trio apvalkotās tabletes* ir bezrecepšu zāles.

Benosen Trio apvalkotās tabletes ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas nervu spriedzes mazināšanai un iemigšanas veicināšanai.

Reģistrējot zāles kā tradicionāli lietotas, nav nepieciešams klīniskos pētījumus pierādīt produkta efektīvi, jo reģistrācija notiek pamatojoties tikai uz *Benosen Trio apvalkotās tabletes* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

Zāļu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants – *iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm.*

Zāles ar nosaukumu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* nav reģistrētas citās ES valstīs.

### **Zāļu raksturojums**

Zāļu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* aktīvās sastāvdaļas ir melisas lapu sausais ekstrakts (*Melissae folii extractum siccum*), baldriāna sakņu sausais ekstrakts (*Valerianae radice extractum siccum*) un pasifloras lakstu sausais ekstrakts (*Passiflorae herbae extractum siccum*)

Zāles *Benosen Trio apvalkotās tabletes* ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles vieglas nervu spriedzes mazināšanai un iemigšanas veicināšanai. Šī informācija balstās uz ilgstošu lietošanas pieredzi par aktīvo vielu tradicionālo lietošanu. Zāles ir paredzētas lietošanai bērniem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem.

Reģistrācija ir pamatota tikai uz *Benosen Trio apvalkotās tabletes* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

Viena apvalkotā tablete satur 112,5 mg melisas lapu sausā ekstrakta (*Melissae folii extractum siccum*) (4-6:1, ekstrakts: metanols 30 tilp.%), 125,0 mg baldriāna sakņu sausā ekstrakta (*Valerianae radice extractum siccum*) (3-6:1, ekstrakts: etanols 70 tilp.%) un 80,0 mg pasifloras lakstu sausā ekstrakta (*Passiflorae herbae extractum siccum*) (5-7:1, ekstrakts: etanols 50 tilp.%).

Zāles *Benosen Trio apvalkotās tabletes* satur sekojošas palīgvielas, kurām ir zināma iedarbība: viena apvalkotā tablete satur 40,4 mg ar izsmidzināšanu žāvētas šķidrās glikozes un 187 mg saharozes

Zāles *Benosen Trio apvalkotās tabletes* ir apaļas, abpusēji izliktas, gaiši zaļas tabletes ar gludu virsmu..

Zāles *Benosen Trio apvalkotās tabletes* ir pieejamas PVH/PVDH alumīnija blisteros. Iepakojumā pa 10, 20, 30, 50, 60 vai 100 apvalkotajām tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

*Benosen Trio apvalkotās tabletes* satur šādas palīgvielas: šķidrā glikoze (žāvēta ar izsmidzināšanu), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, maltodekstrīns, pulverteida celuloze, stearīnskābe, kroskarmelozes nātrijs sāls, talka, kalcija karbonāts (E170), saharoze, gumiarābiks, tragakants, titāna dioksīds (E171), baltais bišu vasks, karnauba vasks, šellaka, hinolīna dzeltenais (E104), indigotīns (E132).

### **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 sastāvā ietilpstošās aktīvās vielas ir melisas lapu sausais ekstrakts, baldriāna sakņu sausais ekstrakts un pasifloras lakstu sausais ekstrakts.

Visas aktīvās vielas ir iekļautas Eiropas farmakopejā. To kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas un Eiropas farmakopejas prasībām. Sēriju analīžu rezultāti apstiprina aktīvo vielu atbilstību specifikācijai.

Aktīvo vielu ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti. Aktīvo vielu specifikācijas un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas atbilstoši Eiropas farmakopejas monogrāfiju un Eiropas likumdošanas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvo vielu stabilitāte novērtēta atbilstoši spēkā esošajām ICH vadlīnijām ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos.

### **Galaprodukts**

Produkta zāļu forma ir apvalkotās tabletes un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota.

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

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

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 5 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

### **Secinājumi**

Zāļu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

Reģistrācijas iesnieguma veidam nav iespējams novērtēt, vai *Benosen Trio apvalkotās tabletes* fitoķīmisko sastāvdaļu pārbaudes drošuma standarti atbilst mūsdienu Labas laboratoriskās prakses (GLP) un drošuma pārbažu standartiem.

Produkts ir tradicionālas augu izcelsmes zāles, pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a pants. Nav iesniegti jauni preklīniskie pētījumi. Eksperta ziņojums par drošumu, neklīniskām farmakoloģiskajām un toksikoloģiskajām īpašībām balstās uz 105 zinātniskajām publikācijām. Informācija, kas iesniegta, lai pamatotu tradicionālu lietošanu, ir pietiekama, un tādējādi pilnīgas drošuma standarta pētījumu paketes iztrūkums ir pieļaujams saskaņā ar vadlīniju EMEA/HMPC/32116/05.

Vides riska novērtējums augu izcelsmes produktiem nav nepieciešams atbilstoši vadlīnijai CPMP/SWP/4447/00.

## **IV.KLĪNISKIE ASPEKTI**

Šis ir pieteikums nacionālai reģistrācijas procedūrai atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam (tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanas kārtība).

Benosen Trio apvalkotās tabletes tiek lietots medicīniskiem mērķiem atbilstoši norādītajām indikācijām vairāk kā 38 gadus, no tiem vairāk kā 15 gadus Eiropas Ekonomikas zonā.

### **IV.1 Klīniskā efektivitāte**

Tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanai nav nepieciešami klīniskās efektivitātes dati, kas iegūti klīniskos pētījumos. Tomēr MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 61.pantā ir prasība pieteicējam iesniegt bibliogrāfiskus vai eksperta sagatavotus pierādījumus vai nu par reģistrējamo zāļu, vai par līdzvērtīga produkta medicīnisku lietošanu vismaz 30 gadu ilgā periodā, no tiem vismaz 15 gadus Eiropas Ekonomikas zonā.

Benosen trio apvalkotās tabletes pēc sastāva ir līdzīgas zālēm *Phytonoctu*, kas ir reģistrēts Vācijā kopš 1978. gada un tiek lietotas nervu spriedzes mazināšanai un iemigšanas veicināšanai. Reģistrējamās zāles atbilst tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrācijas nosacījumiem un to efektivitāte tiek pierādīta ar ilgstošu lietošanu un pieredzi.

### **IV.2 Klīniskais drošums**

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati un pierādījumi par lietošanu medicīnā vairāk kā 30 gadus apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

norādīto indikāciju gadījumā

Pamatojoties uz bibliogrāfisku drošuma datu pārskatu, eksperta ziņojumu un iesniegtajiem papildus datiem, produktam nav pierādīta kaitīga ietekme, lietojot pie norādītajiem nosacījumiem.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma-riska attiecība izvērtēta kā pozitīva.

Nav iebildumu, kas varētu kavēt zāļu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* reģistrāciju atbilstoši ES Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam.

### **IV.3 Farmakovigilance**

Pamatojoties uz Direktīvas 2004/24/EK 16g pantu, farmakovigilances prasības, kas izklāstītas Direktīvas 2001/83/EK 101.līdz 108.pantam, tiek piemērotas arī tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm.

Iesniegts firmas Walmark a.s. Čehija, detalizētais farmakovigilances sistēmas apraksts no 2011.gada aprīļa. Firma apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan ES valstīs, gan ārpus Eiropas.

### **IV.4 Lietošanas instrukcijas saprotamības tests**

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.*

Benosen Trio apvalkotās tabletes lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83EK 59(3). un 61(1.) pantu prasībām. 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.*

Saprotamības tests, ko iesniedzis RAĪ, ir atzīts par akceptējamu.

## **V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.**

Galvenie zāļu kvalitāti raksturojošie parametri ir labi definēti un kontrolēti. Iesniegtā ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija par *Benosen Trio apvalkotās tabletes* ir atbilstoša un apmierinoša kvalitātē.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 5. pielikuma V.daļas *Augu izcelsmes zāles* prasībām).

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 iesniegtajiem datiem, Zāļu valsts aģentūra ir atzinusi, ka Walmark a.s., Čehija zālēm *Benosen Trio apvalkotās tabletes* par apstiprinātajām indikācijām ir sniegti pietiekami pierādījumi un tās var atzīt par tradicionāli lietotām. Jauni preklīniskie vai klīniskie drošuma riski nav identificēti. Zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

Zāļu *Benosen Trio apvalkotās tabletes* pārreģistrācija paredzēta 2019.gada 15. aprīlī.

