



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Begsan 25 mg/g gels
(Ketoprofenum)**

10-0012

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

PAR sagatavošanas datums: 2010. gada aprīlis

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Begsan 25 mg/g gels
Aktīvā viela	Ketoprofenum
Zāļu forma, stiprums	Gels, 25 mg/g
Farmakoterapeitiskā grupa	Nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis ārīgai lietošanai
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	M02AA10
Iesniedzēja nosaukums un adrese	AS „Grindeks”, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057
Procedūras numurs	10-0012
Procedūra pabeigta	25.01.2010.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas AS „Grindeks” zālēm Begsan 25 mg/g gels. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 25.01.2010. līdz 24.01.2015.

Begsan 25 mg/g gels ir bezrecepšu zāles.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Zāļu aktīvajai vielai ketoprofēnam pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošības un efektivitātes profils.

Begsan 25 mg/g gels ir paredzēts lokālai sāpju atvieglošanai mīksto audu bojājuma vai iekaisuma gadījumā pieaugušajiem un bērniem no 15 gadu vecuma. Pēc lokālas gela lietošanas ketoprofēns nenozīmīgā daudzumā uzsūcas vispārējā asinsritē. Ketoprofēns metabolizējas par acilglikuronīdiem un no organisma tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu. Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

1 g Begsan gela satur 25 mg ketoprofēna.

Begsan 25 mg/g ir caurspīdīgs vai mazliet blāvs, bezkrāsains vai mazliet iedzeltens gels ar specifisku smaržu.

Begsan 25 mg/g gels pieejams iepildīts 30 g vai 50 g alumīnija tūbiņā.

Palīgvielas ir etilspirts (96 %), karbomērs, dietanolamīds, metilparahidroksibenzoāts, lavandas eļļa, neroli eļļa, propilparahidroksibenzoāts un attīrīts ūdens.

Atbilstība Labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

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

Aktīvā viela

Ketoprofēns (Ketoprofenum - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Ketoprofēna kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts. Pievienota deklarācija, ka aktīvās vielas ražošanā netiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes produkti.

Aktīvās vielas specifikācija izstrādāta atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts uzglabāšanas laiks - 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir gels, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un ir aprakstītas Eiropas Farmakopejā.

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.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt”.

Secinājumi

Begsan 25 mg/g gels ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās ketoprofēna īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par ketoprofēna drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 a pantu, lai reģistrētu plaši lietotas zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

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

Kopsavilkumā tiek analizētas ketoprofēna farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, kā arī analizēti dati par toksicitāti. Ketoprofēna darbības efekts lokālai sāpju atvieglošanai mīksto audu bojājuma vai iekaisuma gadījumā tiek pamatots ar zāļu ciklooksigenāzi inhibējošo aktivitāti un pretsāpju, antipirētisko, kā arī pretiekaisuma aktivitāti. Nav aprakstīti pētījumu dati par teratogenitāti, bet ņemot vērā prostaglandīnu inhibējošo zāļu iedarbību uz augļa kardiovaskulāro sistēmu, zāles nedrīkst lietot grūtniecības pēdējā trimestrī. Nav aprakstīti pētījumu dati arī par mutagenitāti, kancerogenitāti vai embriotoksicitāti.

Secinājumos tiek norādīts, ka sakarā ar lokāli lietojamā ketoprofēna zemo sistēmisko absorbciju, tā lietošana norādīto indikāciju gadījumā ir droša.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 49 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1981. gada līdz 2007. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Begsan 25 mg/g gels netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi ketoprofēnu 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.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Zāļu aktīvā viela ketoprofēns (*Ketoprofenum* - SNN) ir nesteroids pretiekaisuma līdzeklis ar pretsāpju darbību, kas pieder fenilpropionskābes nenarkotisko analgētisko līdzekļu grupai.

Farmakokinētika

Pēc lokālas gela lietošanas ketoprofēns nenozīmīgā daudzumā uzsūcas vispārējā asinsritē, eliminācijas pusperiods ir vidēji 17 stundas un biopieejamība aptuveni 5%. Ketoprofēns metabolizējas par acilglikuronīdiem un no organisma tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Ketoprofēns kavē prostaglandīnu veidošanos no arahidonskābes, gandrīz neatgriezeniski bloķējot ciklooksigenāzes darbību un tādējādi mazinot iekaisumu, temperatūru un sāpes.

Zāles lieto lokālai sāpju atvieglošanai mīksto audu bojājuma vai iekaisuma gadījumā. Zāles ir paredzētas arīgai lietošanai pieaugušajiem un bērniem no 15 gadu vecuma, jo nav pietiekamas informācijas par lietošanu jaunāka vecuma pacientu grupā. Zāles uzklāj sāpošajā vietā 1–2 reizes dienā, viegli ierīvējot ādā. Dienakts deva nedrīkst pārsniegt 15 g (atbilst aptuveni 28 cm gela). Terapijas ilgums individuāls – no 1 līdz 10 dienām.

Pateicoties ketoprofēna labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, ketoprofēna gels tiek lietots lokālai sāpju atvieglošanai mīksto audu bojājuma vai iekaisuma gadījumā.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas ketoprofēna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības; zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādījumi par zāļu plašu lietošanu. Ketoprofēna ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC punktu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati. Šos datus

ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 44 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1985. gada līdz 2007. gadam.

Klīniskais drošums

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām, acetilsalicilskābi vai citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Pēc zinātnisko publikāciju datiem ketoprofēna gelu nedrīkst lietot pacienti, kuriem aspirīns vai citi NPL izraisījuši bronhiālo astmu, rinītu vai nātreni. Gelu nedrīkst lietot uz bojātas ādas, gļotādām, uz ādas ap acīm, zem nospiedoša pārsēja. Ketoprofēna gelu nedrīkst lietot grūtniecības pēdējā trimestrī. Zīdīšanas periodā zāļu lietošanu nerekomendē.

Lai izvairītos no fotosensitivitātes, gela lietošanas laikā un divas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas, ir jāizvairās no tiešas saules staru ietekmes, kā arī solārija apmeklējumiem. Zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ir jāņem vērā, ka lielu gela daudzumu lietošana var izraisīt sistēmisku ietekmi, ieskaitot astmu un paaugstinātas jutības reakcijas.

Ārīgi lietojot, ketoprofēna sistēmiskā biopiejamība ir zema, tādēļ mijiedarbības rašanās ir maz ticama. Pēc zinātnisko publikāciju datiem pacienti, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar kumarīna preparātiem, ir rūpīgi jānovēro.

Zāļu lietošanas laikā var novērot sekojošas nevēlamās blakusparādības: eritēmu, niezi, ekzēmu, fotosensitivitāti, nātreni, angioneirotisko tūsku. Ketoprofēna gels ir labi panesams un drošs, un tam ir pozitīvs labuma /risika attiecību izvērtējums.

Ilgstoša lietošanas pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Ketoprofēnam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Ketoprofēna drošības profilu var uzskatīt par labi zināmu, un nav identificēti jauni produktam specifiski farmakovigilances aspekti, kuri nebūtu atspoguļoti apstiprinātajā zāļu aprakstā. Papildus riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami.

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.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Ketoprofēns ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ir 1985. gada 10.septembris. PADZ sinhronizācijas sarakstā ketoprofēnam datu apkopošanas datums (DLP) ir noteikts 2009. gada jūlijs. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Zāļu Begsan 25 mg/g gels pārreģistrācija paredzēta 24.01.2015.

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām. Konsultācijas ar pacientu grupām ir veiktas atbilstoši minētajām prasībām.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 2. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par AS „Grindeks” zālēm Begsan 25 mg/g gels pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Begsan 25 mg/g gels klīnisko drošību un efektivitāti pie indikācijas „Lokālai sāpju atvieglošanai mīksto audu bojājuma vai iekaisuma gadījumā” .

Produkta informācija un marķējums atbilst QRD un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām un 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 zālēm Begsan 25 mg/g gels ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts

SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
TSE	transmisīvā spongiformā encefalopātija
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference (<i>International Conference on Harmonisation</i>)