



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes
(Paracetamolum)**

10-0661

**Reģistrācijas apliecības turētājs:
SIA "Briz", Latvija**

PAR sagatavošanas datums: 2011. gada februāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10 a pants
Zāļu nosaukums	Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes
Aktīvā viela	Paracetamolum
Zāļu forma, stiprums	Tabletes, 500 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Pretdrudža, pretsāpju līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N02BE01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Briz", Rasas iela 5, Rīga, LV-1057, Latvija.
Reģistrācijas numurs	10-0661
Procedūra pabeigta	30.12.2010.

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 SIA "Briz", Latvija zālēm Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 30.12.2010. līdz 29.12.2015.

Zāles ar nosaukumu Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes nav reģistrētas Latvijā un citās EEK valstīs. Latvijā un citur zāles ar līdzīgu sastāvu ir jau pazīstamas ar nosaukumiem Paracetamol Actavis, Febridol, Tempidol, Panadol, Paramax Rapid, Daleron C, Paracetamol-Grindex, Paracetamol Sigillata, Efferalgan, Pamolu.c.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Paracetamolam ir sena medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes ir paredzētas lietošanai vieglu līdz vidēji smagu sāpju, piemēram, galvassāpju, migrēnas, neiralģijas, zobu sāpju, ausu sāpju, reimatisku sāpju atvieglošanai, pēcoperācijas sāpju simptomātiskai ārstēšanai; paaugstinātas temperatūras pazemināšanai.

Zāles lieto pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma (konkrētā produkta zāļu forma nav piemērota bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem). Maksimālais terapijas ilgums, nekonsultējoties ar ārstu, ir 3 dienas.

Pieaugušajiem un bērniem, kuri vecāki par 12 gadiem lieto 500 mg – 1000 mg 3 – 4 reizes dienā ar 4 – 6 stundu starplaiku, maksimālā dienas deva ir 4000 mg (8 tabletes).

Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem lieto 250 mg – 500 mg 3 – 4 reizes dienā, bet ne biežāk kā ik pēc 4 stundām. Maksimālā dienas deva ir 2000 mg (4 tabletes).

Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes ir bezrecepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viena tablete satur 500 mg paracetamola. Tablete ir balta vai gandrīz balta, plakana, apaļa ar dalījuma līniju (tableti var sadalīt vienādās daļās), tās diametrs ir 13 mm. Iepakojumā 10 tabletes PVH/Alumīnija folijas blisterī. Kartona kastītē iepakoti 2 blisteri kopā ar lietošanas instrukciju.

Palīgvielas ir kviešu ciete, povidons, talks, laktozes monohidrāts, magnija stearāts.

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

Paracetamols (*Paracetamolum* – SNN, *Acetaminofenum* - USAN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Paracetamola 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 un monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvai vielai ir veikti stabilitātes pētījumi atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām, pētījumi veikti 3 sērijām parastos ilgtermiņa uzglabāšanas apstākļos, paātrinātos stabilitātes noteikšanas un stresa apstākļos. Pamatojoties uz iesniegtajiem stabilitātes pētījumu datiem un CEP ir akceptējams atkārtotas pārbaudes/uzglabāšanas laiks – 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, tumšā un sausā vietā”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir tabletes, un tās 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. Magnija stearāts gatavots no augu izejvielām. Par dzīvnieku izcelsmes laktozes monohidrātu ir pievienoti analītiskie un BSE/TSE drošības sertifikāti, TSE pārvešanas risks ir izslēgts.

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 ICH vadlīnijai un apstiprina uzglabāšanas laiku 3 gadi (36 mēneši) ar uzglabāšanas nosacījumiem – Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, tumšā un sausā vietā.

Secinājumi

Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes aktīvās vielas paracetamola farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par paracetamola drošības profilu nav iesniegti, bet atbilstoši ES Direktīvas 2001/83EK 10 a pantam, 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 nevēlamās blakusparādības paracetamola lietošanas laikā, kā arī pārdozēšanas gadījumā izraisītā hepatotoksicitāte, detalizēti tiek aprakstīti paracetamola toksicitātes pētījumu dati. Secinājumos tiek norādīts, ka paracetamolam ir zema toksicitāte.

Kopsavilkuma veidošanai tika izmantotas 70 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika periodu no 1966. gada līdz 2005. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi paracetamolu 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 paracetamols (*Paracetamolum*- SNN) tiek plaši lietota jau vairāk kā 100 gadu un tās ir vienas no zālēm drudža, simptomātisku vieglu vai vidējas intensitātes sāpju gadījumā. Pozitīvs labuma /riska attiecību izvērtējums šīm zālēm ir arī attiecībā uz lietošanu bērniem no 6 gadu vecuma.

Farmakokinētika

Paracetamols ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas kuņģa – zarnu traktā. Paracetamols tiek plaši izplatīts organisma šķidrumsos un audos un nelielā mērā saistās ar plazmas

olbaltumvielām. Maksimālā koncentrācija plazmā pēc iekšķīgas lietošanas tiek sasniegta 30 – 60 minūšu laikā. Pusizvades periods ir robežās no 1 – 3 stundām. Paracetamols tiek plaši metabolizēts aknās – glikorunizācijas un sulfonācijas ceļā. Paracetamols izdalās ar urīnu galvenokārt glikuronīdu (60 – 80 %), sēra savienojumu (20 – 30 %) un neizmainītā veidā (5 %).

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Paracetamols ir nenarkotisks, nesalicilātu analgētisks un antipirētisks līdzeklis. Tas ir fenacetīna aktīvs metabolīts, salīdzinājumā ar kuru paracetamols ir mazāk toksisks. Tā pretiekaisuma iedarbība ir neliela un tā nav klīniski nozīmīga. Paracetamola darbības mehānisms ir saistīts ar prostaglandīnu sintēzes nomākumu inhibējot ciklooksigenāzes (paracetamols nedaudz nomāc COX-1 un COX-2 un selektīvi nomāc COX-3) smadzenēs un muguras smadzenēs, kā arī bloķējot bradikinīnu jutīgos receptorus.

Paracetamols ir analgētisks un antipirētisks līdzeklis, kurš ir efektīvs vieglu līdz vidēji smagu sāpju atvieglošanai, kā arī paaugstinātas temperatūras pazemināšanai.

Klīniskā eksperta ziņojums

Kopsavilkumā ir aprakstītas paracetamola farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības; zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Ir norādīts, ka zāles ir plaši lietotas. To 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 18 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika periodu no 1978. gada līdz 2005. gadam.

Ir iesniegts arī bioekvivalences pētījumu īss apraksts. Pētījumā tika iekļauti 16 veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie vecumā no 20-45 gadiem. Pētījuma vieta: Bulgārija, Sofijas Centrālās klīniskās slimnīcas iekšķīgo slimību klīnika.

Slēdziens: Analizējot zāļu farmakokinētiskos datus un bioekvivalences pētījumu rezultātus ir

secināts, ka bioekvivalence (būtiskā līdzība) starp pētāmām Paracetamol (*Paracetamolum, tabletes pa 500 mg; Sopharma*) un atsauces zālēm Panadol (*Paracetamolum, tabletes pa 500 mg; SmithKlineBeecham*) ir pierādīta.

Klīniskais drošums

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstinātu jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, un ja ir smagi aknu darbības traucējumi.

Paracetamols ar piesardzību jālieto pacientiem ar aknu un nieru slimībām, šajā gadījumā jānovēro aknu un nieru darbība. Bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, šīs zāļu formas lietošana nav ieteicama, jo pastāv aspirācijas risks. Paracetamols ar piesardzību jālieto pacientiem ar hronisku alkoholismu. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar citām paracetamolu saturošām zālēm (galvenokārt kombinētiem līdzekļiem pret saaukstēšanos). Zāles satur laktozi (piena cukuru), kuru nedrīkst lietot pacienti ar noteiktu cukura nepanesību. Zāles satur arī kviešu cieti. Tās ir piemērotas cilvēkiem ar

celiakiju, bet nevajadzētu lietot pacientiem ar alerģiju uz kviešiem. Paracetamols var ietekmēt urīnskābes un asins cukura līmeņa analīžu rezultātus.

Iespējama mijiedarbība lietojot vienlaicīgi ar metoklopramīdu, domperidonu, holestiramīnu, antacīdiem līdzekļiem, hloramfenikolu, kumarīna tipa antikoagolantiem, alkoholu, enzīmu induktoriem (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu, izoniazīdu), diflunisālu, busulfānu, perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, probenecīdu, zidovudīnu.

Grūtniecības laikā šīs zāles var lietot terapeitiskajās devās, ja ieguvums mātei pārsniedz risku auglim. Pieejamie dati neliecina, ka paracetamola lietošana būtu kontrindicēta mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Paracetamols neietekmē uzmanību, spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Pacientiem paracetamola panesamība parasti ir laba. Iespējamās blakusparādības ir trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, methemoglobinēmija; anafilakse, paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi uz ādas, angioneirotiskā tūska, Stīvensa – Džonsona sindroms, nātrene, fiksēti zāļu izraisīti izsitumi; bronhospazmas, dispnoja pacientiem, kuri ir jutīgi pret aspirīnu un citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem; slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja; nieru darbības traucējumi (pretsāpju līdzekļu izraisīta nefropātija), ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas; ilgstoša lielu devu lietošana var izraisīt toksisku hepatītu.

Lietojot paracetamolu, pastāv intoksikācijas risks, it īpaši gados vecākiem pacientiem, maziem bērniem, pacientiem ar aknu slimībām, hroniskiem alkoholiķiem, pacientiem, kuri ilgstoši badojas un pacientiem, kuri lieto enzīmus inducējošas vielas. Pārdozēšana var būt letāla. Pārdozēšanas gadījumā lieto antidotu N-acetilcisteīnu.

Riska mazināšanas plāns un farmakovigilances sistēmas apraksts

Paracetamolam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Paracetamola 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.

Paracetamols ir plaši lietota aktīvā viela, kas tiek izplatīta visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena vēl nav noteikta. Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 01.01.2013. Pārreģistrācija paredzēta 29.12.2015.

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. panta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par SIA "Briz", zālēm, pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošās lietošanas pieredze apliecina zāļu Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes klīnisko drošību un efektivitāti indikāciju „vieglu līdz vidēji smagu sāpju, piemēram, galvassāpju, migrēnas, neiralģijas, zobu sāpju, ausu sāpju, reimatisku sāpju atvieglošanai, pēcoperācijas sāpju simptomātiskai ārstēšanai; kā arī paaugstinātas temperatūras pazemināšanai” gadījumā.

Produkta informācija atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, 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 un ilgstošas lietošanas pieredzi, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums zālēm Paracetamol Sopharma 500 mg tabletes 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 (quality review of documents)