



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris

(Paracetamolum, Acidum ascorbicum,
Phenylephrini hydrochloridum)

11-0020

Reģistrācijas apliecības turētājs:

Nycomed GmbH,
Vācija

PAR sagatavošanas datums: 2011. gada jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

| | |
|--|--|
| Reģistrācijas veids/Likumīgais pamats | Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10 a pants |
| Zāļu nosaukums | Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris |
| Aktīvā viela | Paracetamolum, Acidum ascorbicum, Phenylephrini hydrochloridum |
| Zāļu forma, stiprums | Putojošais pulveris, 750mg/60mg/10mg |
| Farmakoterapeitiskā grupa | Pretsaaukstēšanās līdzekļi |
| Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods) | N02BE51 |
| Iesniedzēja nosaukums un adrese | Nycomed GmbH, Vācija |
| Reģistrācijas numurs | 11-0020 |
| Procedūra pabeigta | 01.02.2011 |

Deleted: Citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi, paracetamols, kombinācijas, izņemot neiroleptikas.

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 Nycomed GmbH, zālēm Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 01.02.2011. līdz 31.01.2016. Latvijā zāles ar līdzīgu sastāvu pazīstamas ar nosaukumu Coldrex HotRem.

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

Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris ir paredzētas īslaicīgai saaukstēšanās slimību un gripas simptomu (drudzis, drebuļi, galvassāpes, muskuļu sāpes, sāpes kaklā, iesnas un deguna blakusdobumu iekaisums) ārstēšanai.

Zāles lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Pieaugušajiem un bērniem, kuri vecāki par 12 gadiem lieto pa 1 paciņai (pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina glāzē karsta ūdens) ik pēc 4-6 stundām, bet ne vairāk kā 4 paciņas dienā.

Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris ir bezrecepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viena paciņa satur 750 mg paracetamola, 60 mg askorbīnskābes (C vitamīns) un 10 mg fenilefrīna hidrohlorīda. Febrisan ir dzeltens putojošais pulveris. Iepakojumā 8 paciņas.

Palīgvielas: saharoze, bezūdens citronskābe, aspartāms, hinolīndzeltenais 70E 104, dabiskas citronu garšas pulveris 213 841, kontramārum garša (sausā *Contramārum* smaržviela 201 227), nātrijs bikarbonāts.

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

Zāles satur trīs aktīvās vielas: paracetamolu (paracetamolum-SNN, Acetaminophen), fenilefrīna hidrohlorīdu (Phenylephrine hydrochloride-SNN) un askorbīnskābi (Acidum ascorbicum-SNN).

Visas aktīvās vielas ir iekļautas Eiropas Farmakopejā. To kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām un ražojošo firmu standartiem. Iesniegti Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāti.

Aktīvo vielu specifikācijas izstrādātas atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvo vielu specifikācijas un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvo vielu kvalitāti.

Aktīvajām vielām ir veikti stabilitātes pētījumi atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām, pētījumi veikti parastos ilgtermiņa uzglabāšanas apstākļos, paātrinātos stabilitātes noteikšanas un stresa apstākļos. Pamatojoties uz iesniegtajiem stabilitātes pētījumu datiem un CEP ir akceptējams atkārtotas pārbaudes/uzglabāšanas laiks – aktīvajām vielām *paracetamolam* - 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā”, *fenilefrīnam* - 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā”, *askorbīnskābei* - 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir pulveris, un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas (izņemot krāsvielas un garšvielas) tiek plaši lietotas zāļu ražošanā un ir aprakstītas Eiropas Farmakopejā.

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

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

Iesniegtie sērīju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši ICH vadlīnijai un apstiprina uzglabāšanas laiku 2 gadi (24 mēneši) ar uzglabāšanas nosacījumiem: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā.

Secinājumi

Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris aktīvo vielu kombinācijas farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par aktīvo vielu kombinācijas 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.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 53 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1971. gada līdz 2003. gadam.

Kopsavilkumā eksperts analizē zāļu aktīvo vielu farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem. Secinājumos eksperts norāda, ka preklīniskie dati nesniedz informāciju, kas apšaubītu zāļu (aktīvo vielu) lietošanas drošību.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Zāles Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi šo zāļu aktīvās vielas saturošie produkti. Zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt papildus nelabvēlīgu ietekmi uz vidi [to](#) uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Zāļu aktīvās vielas tiek plaši lietotas jau vairāk kā 10 gadu un ir vienas no zālēm drudža un saaukstēšanās slimību ārstēšanai. Pozitīvs labuma /riska attiecību izvērtējums šīm zālēm ir arī attiecībā uz lietošanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Farmakokinētika

Paracetamols ātri un gandrīz pilnīgi absorbējas no gremošanas trakta, maksimālo koncentrāciju asinīs sasniedz pēc 30 min. - 2 stundām. Maz saistās ar plazmas proteīniem. Neliels daudzums izdalās caur nierēm neizmainītā veidā. Galvenais eliminācijas veids ir biotransformācija aknās. Paracetamola galvenie metabolīti ir glikuronāti (pieaugušajiem) un sulfāti (bērniem). Paracetamola [eliminācijas](#) pusperiods ir 1,6 līdz 3,8 stundas, bērniem - 1,8 līdz 4 stundas.

Deleted: izvades

Fenilefrīns absorbējas no gremošanas trakta, tā biopiejamība ir līdz 38%. Liela daļa fenilefrīna tiek metabolizēta tievās zarnas sienā, galvenokārt par m-hidroksimandeliskābi. Izdalās galvenokārt ar urīnu. Neliels daudzums izdalās neizmainītā veidā. Fenilefrīna eliminācijas pusperiods ir 2 līdz 3 stundas. Nav datu par izdalīšanos mātes pienā.

Deleted: pusizvades periods

Askorbīnskābe labi absorbējas no gremošanas trakta, primāri transformējas par oksalātiem, pēc tam oksidējas par dehidroaskorbīnskābi, kas izdalās ar urīnu. Askorbīnskābes koncentrācijas paaugstināšanās serumā izraisa palielinātu izdali ar urīnu. Askorbīnskābe iet cauri placentai, kā arī izdalās mātes pienā.

Deleted: un

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Paracetamolam ir analgētiska (4-6 stundas) un pretdrudža (6-8 stundas) iedarbība. Paracetamols ir fenacetīna metabolīts. Tas inhibē prostaglandīnu sintēzi, samazinot arahidonskābes ciklooksigenāzes aktivitāti. Tā rezultātā paaugstinās sāpju sliekšnis. Zemāka prostaglandīnu koncentrācija hipotalamā nosaka pretdrudža iedarbību. Paracetamolam nepiemīt pretiekaisuma iedarbība un tas neietekmē trombocītu agregāciju.

Fenilefrīns ir alfa receptoru postsinaptisks stimulators. Tas sašaurina perifēros asinsvadus, samazinot gļotādu tūsaku infekciju un alerģiju gadījumos. Terapeitiskās devās tas maz ietekmē CNS. Paaugstina diastolisko un sistolisko asinsspiedienu. Kā atbildes reakcija uz paaugstinātu asinsspiedienu rodas bradikardija. Fenilefrīns nedaudz samazina sirds izviedes tilpumu.

Askorbīnskābe ir ūdenī šķīstošs vitamīns, kam ir liela nozīme kolagēna un intracelulāro substāncu veidošanā, pareizā skrimšļa, kaulu un zobu veidošanas procesā, brūču dzīšanā un kapilāru mehāniskās rezistences nodrošināšanā.

Klīniskā eksperta ziņojums

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.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 72 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1957. gada līdz 2006. gadam.

Kopsavilkumā eksperts apraksta aktīvo vielu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, analizē aktīvo vielu lietošanas drošības aspektus – nevēlamās blakusparādības, mijiedarbību ar citām zālēm, kontrindikācijas. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju, t. sk. klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta zāļu lietošanas efektivitāti augšējo elpceļu vīrusu infekciju simptomātiskā terapijā.

Secinājumos eksperts norāda, ka reģistrējamās zāles neatšķiras no citām šādu aktīvo vielu kombināciju saturošām zālēm un ir drošas un efektīvas augšējo elpceļu vīrusu infekciju simptomu ārstēšanā.

Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka zāļu lietošana ir efektīva un droša minēto indikāciju gadījumā. Potenciāls risks sabiedrības veselībai nepastāv.

Klīniskais drošums

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no palīgvielām, arteriāla hipertensija, asinsvadu aneirismas, hipertireoze, sirds slimības, smaga

Deleted: ;

Deleted: ;

aknu vai nieru mazspēja, cukura diabēts, iedzimts glikozes -6- fosfātdehidrogenāzes deficīts, terapija ar MAO inhibitoriem, vai ja no terapijas beigām nav pagājušas vismaz 2 nedēļas, terapija ar β-adrenoblokatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem, zidovudīnu; slēgta kakta glaukoma, alkoholisms un bērni līdz 12 gadu vecumam. Ārstēšanās laikā nedrīkst lietot alkoholu.

Deleted: ;

Deleted: ;

Deleted: ;

Deleted: ;

Deleted: ;

Deleted: ;

Zāles ar piesardzību jālieto pacientiem, kuri saņem antitrombotiskas zāles, pacientiem ar aknu bojājuma risku (aknu mazspēja, alkoholisms vai trūcīgs uzturs), gados vecākiem cilvēkiem.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja zāles lieto pacienti ar nieru mazspēju, akūtu kuņģa čūlu, zarnu slimībām (īpaši iekaisumu vai nosprostojumu vai nesenu zarnu operāciju), prostatas hipertrofiju, paaugstinātu intraokulāro spiedienu, feohromocitomu, hipertireozi, pacienti, kuriem alerģija uz acetilsalicilskābi, kuri saņem sedatīvas vai citas simpatomimētiskas zāles, apetītes samazinošas zāles, psihostimulatorus (līdzīgus amfetamīnam). Pārdozēšanas riska dēļ zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar citām paracetamolu saturošām zālēm.

Iespējama mijiedarbība:

Paracetamolam ar kumarīna grupas antikoagulantiem, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, salicilamīdu, ar zālēm, kas paātrina paracetamola metabolismu aknās (rifampicīns, dažas miega un antiepilepsijas zāles), MAO inhibitoriem, zidovudīnu, lamotrigīnu, hloramfenikolu, metoklopramīdu pastiprina, propantelīnu, cimetidīnu, izonaizīdu, probenecīdu, ranitidīnu, propranololu. Alkohola lietošana paracetamola terapijas laikā izraisa toksisku metabolītu veidošanos, kas savukārt izraisa aknu šūnu nekrozi un var izraisīt aknu mazspēju.

Fenilefīnam ar MAO inhibitoriem un tricikliskajiem antidepresantiem, indometacīnu, β-adrenoblokatoriem, metildopu, β-adrenoblokatoriem, hipertensijas ārstēšanai lietotajām zālēm, metildopu, rezerpīna, *digitalis* glikozīdiem.

Askorbīnskābei ar amfetamīna derivātiem, tricikliskajiem antidepresantiem, var būt viltus pozitīvi rezultāti analīzēm, kas veiktas ar oksidācijas-redukcijas metodi.

Febrisan lietošana grūtniecības un zīdīšanas periodā ir kontrindicēta. Nav datu, ka Febrisan ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr ieteicams ievērot piesardzību.

Iespējamās blakusparādības:

Paracetamols: agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, neitropēnija, pancitopēnija, trombocitopēnija, dzelte, bronhiālās astmas lēkmes, alerģiski ādas izsitumi, nieze.

Fenilefīns: galvassāpes, reibonis (vertigo), bezmiegs, trīce, nervozitāte, sirdsklauves, tahikardija, reflektora bradikardija, asinsspiediena paaugstināšanās, slikta dūša, vemšana, diareja, urinācijas traucējumi, urīna retence.

Pārdozēšanas gadījumā var izpausties katras aktīvās vielas pārdozēšanas simptomi.

Pēc paracetamola pārdozēšanas simptomi parādās dažu stundu laikā vai pat pēc vairāk nekā desmit stundām. Iespējams aknu bojājums. Pacienti ar saindēšanos ar paracetamolu ir jāhospitalizē intensīvās terapijas nodaļā. Ārstēšanai izmanto antidotu acetilcisteīnu un/vai metionīnu.

Fenilefīna pārdozēšanu ārstē ar kuņģa skalošanu. Smagos saindēšanās gadījumos var būt nepieciešams monitorēt dzīvībai svarīgās funkcijas, elpināt un uzturēt asinsriti.

Askorbīnskābi var pārdozēt, to lietojot ilgu laiku un ļoti lielās devās.

Riska mazināšanas plāns un farmakovigilances sistēmas apraksts

Aktīvajām vielām ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Aktīvo vielu kombinācijas 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 Detalizēts farmakovigilances sistēmas 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, fenilefrīns, askorbīnskābe ir plaši lietotas aktīvās vielas, kas tiek izplatītas visā ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena ([EU HBD](#)) vēl nav noteikta. Nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 30.09.2011. Pārreģistrācija paredzēta 31.01.2016.

Deleted: (DLP)

Deleted: Trīs gadu PADZ cikls ir akceptējams.

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 salasāmību, 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.

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 Nycomed GmbH, Vācija zālēm Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošās lietošanas pieredze apliecina zāļu klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „Īslaicīgai saaukstēšanās slimību un gripas simptomu (drudzis, drebuļi, galvassāpes, muskuļu sāpes, sāpes kaklā, iesnas un deguna blakusdobumu iekaisums) ārstēšanai” 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, labuma/riska attiecības izvērtējums zālēm Febrisan 750 mg/60 mg/10 mg putojošais pulveris ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija

EU HBD Eiropas harmonizētais dzimšanas datums

Deleted: DLP

Deleted: . . . datu apkopošanas datums

EEK Eiropas ekonomiskā kopiena

EK Eiropas Komisija

ES Eiropas Savienība

GMP laba ražošanas prakse

PADZ periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Deleted: drošības

ZA zāļu apraksts

SNN starptautiskais nepatentētais nosaukums

QRD dokumentu kvalitātes pārbaude (quality review of documents)