



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Febrisan 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes

(Paracetamolum, Coffeinum,
Phenylephrini hydrochloridum)

11-0019

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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Paracetamol, Coffeinum, Phenylephrini hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes, 500mg/25mg/5mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Pretsaukustēšanās līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N02BE51
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Nycomed GmbH, Vācija
Reģistrācijas numurs	11-0019
Procedūra pabeigta	01.02.2011

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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 01.02.2011. līdz 31.01.2016.

Latvijā zāles ar līdzīgu sastāvu ir pazīstamas ar nosaukumiem Beechams un Coldrex. 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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes ir paredzētas īslaicīgai saaukstēšanās un gripas simptomu, piemēram, drudža, drebuļu, galvassāpju, muskuļu sāpju, kakla iekaisuma un iesnu, kā arī deguna gļotādas un deguna blakusdobumu tūskas ārstēšanai.

Zāles lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 12 gadiem lieto pa 1- 2 tabletēm ik pēc 4-6 stundām, bet ne vairāk kā 8 tabletes dienā.

Febrisan 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes ir bezrecepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm Febrisan 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās (skat. pielikumu).

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viena tablete satur 500 mg paracetamola, 25 mg kofeīna un 5 mg fenilefrīna hidrohlorīda. Febrisan ir apvalkotas tabletes pa 6 tabletēm blisterī. Kartona kastītē iepakoti 2 vai 4 blisterikopā ar lietošanas instrukciju.

Palīgvielas: Povidons, krospovidons, želatinizēta kukurūzas ciete, stearīnskābe, mikrokristāliska celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija karboksimetilciete un nātrija stearilfumarāts.

Apvalks: Opadry II dzeltenais (hipromeloze, polidekstroze, titāna dioksīds (E 171), talks, maltodekstrīns, piesātināto taukskābju ar vidēji garu ķēdi triglicerīdi, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), hinolīndzeltenais (E 104)), Opadry Fx dzeltenais (karmelozes nātrija sāls, maltodekstrīns, glikozes monohidrāts, kālija alumosilikāts (E 555), titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172) un sojas lecīfīns).

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 kofeīnu (*Coffeinum* - 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 specifiskācijas izstrādātas atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvo vielu specifiskācijas 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”, *kofeīnam* - 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir apvalkotās tabletes, un to 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 specifiskācija 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 2 gadi (24 mēneši) ar uzglabāšanas nosacījumiem: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, sausā vietā.

Secinājumi

Febrisan 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu Febrisan 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes 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 2001/83/EK 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 94 publikācijas un interneta resursi.

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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes 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 glikuronāts (pieaugušajiem) un sulfāts (bērniem). Paracetamola [eliminācijas pusperiods](#) ir 1,6 līdz 3,8 stundas, bērniem - 1,8 līdz 4 stundas.

Deleted: pusizvades periods

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

Kofeīns efektīvi un pilnīgi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta, tā maksimālā koncentrācija plazmā iestājas 1 stundu pēc ieņemšanas. Aptuveni 25 % vielas saistās ar plazmas proteīniem. Kofeīns iekļūst muguras smadzeņu šķidrumā. Pieaugušo organismā vielas [eliminācijas pusperiods](#) ilgst 3 - 7 h. Kofeīns metabolizējas aknās, bet tā ekskrecija notiek caur nierēm. Tas izdalās mātes pienā.

Deleted: pusperiods

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.

Kofeīns ir CNS stimulējošs alkaloīds. Tā iedarbība sākas 15 - 45 min. Kofeīns stimulē vazomotoro centru, pastiprina kuņģa sulas sekrēciju, tam piemīt diurētiska darbība, var pastiprināt elpošanas centra darbību. Kofeīnam nav nozīmīgas ietekmes uz arteriālo asinsspiedienu.

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 94 zinātniskās publikācijas un interneta resursi.

Kopsavilkumā eksperts apraksta aktīvo vielu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, analizē aktīvo vielu lietošanas drošuma aspektus – nevēlamās blakusparādības, mijiedarbību ar citām zālēm, kontrindikācijas. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju, t. sk. klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta zāļu lietošanas efektivitāti īslaicīgas saaukstēšanās un gripas simptomu terapijā.

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, hipertireoīdisms, sirds slimības, akūta aknu vai nieru mazspēja, cukura diabēts, iedzimts glikozes -6-fosfātdehidrogenāzes deficīts, terapija ar MAO inhibitoriem un 2 nedēļas pēc tās, terapija ar β-adrenoblokatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem, zidovudīnu, slēgta kakta glaukoma, alkoholisms un bērni līdz 12 gadu vecumam.

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 problēmām (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. Ārstēšanās laikā nedrīkst lietot alkoholu.

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, propantelīnu, cimetidīnu, izonazīdu, probenecīdu, ranitidīnu, propranololu. Alkohola lietošana paracetamola terapijas laikā izraisa toksisku metabolītu veidošanos, kas savukārt izraisa aknu šūnu nekrozi un var izraisīt aknu mazspēju.

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

Kofeīnam ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, cimetidīnu, hinolonu grupas vielām, verapamilu, barbiturātiem, teofilīnu, simpatomimētiskajiem līdzekļiem, vairogdziedzera hormoniem.

Zāles Febrisan nedrīkst lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Jāievēro piesardzība vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

Iespējamās blakusparādības:

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

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Deleted: :

Fenilefrīns: 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.

Fenilefrīna pārdozēšanu ārstē ar kuņģa skalošanu. Smagos saindēšanās gadījumos var būt nepieciešams uzturēt dzīvībai svarīgās funkcijas.

Kofeīna pārdozēšanu novēro ļoti reti. Nopietnas pārdozēšanas gadījumā var būt toniski-kloniski krampji un sirds aritmija. Pārdozēšanas gadījumā izraisa vemšanu vai skalo kuņģi, var ievadīt aktivēto ogli.

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, kofeīns 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.

Iesnietā 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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošas lietošanas pieredze apliecina zāļu klīnisko drošību un efektivitāti indikācijas „Īslaicīgai saaukstēšanās un gripas simptomu, piemēram, drudža, drebuļu, galvassāpju, muskuļu sāpju, kakla iekaisuma un iesnu, kā arī deguna gļotādas un deguna blakusdobumu tūskas 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 500mg/25mg/5mg apvalkotās tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
<u>EU HBD</u>	<u>Eiropas harmonizētais dzimšanas datums</u>
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
<u>PADZ</u>	periodiski atjaunojamais <u>drošuma ziņojums</u>
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (quality review of documents)

Deleted: DLP - - . datu apkopošanas datums¶

Deleted: drošības