



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Broncophen Rubus sīrups

(Thymi herbae extractum fluidum,
Althaeae radiceis syrupus)

12-0036

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Kwizda Pharma GmbH,
Austrija

PNZ sagatavošanas datums: 2013. gada decembris

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	Broncophen Rubus syrup
Aktīvā viela	Thymi herbae extractum fluidum, Althaeae radiceis syrupus
Zāļu forma, stiprums	Sīrups, 0,77 g + 1,71 g/ 5ml
Farmakoterapeitiskā grupa	atkrēpošanas līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R05CA10
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Vienna, Austrija
Reģistrācijas numurs	12-0036
Procedūra pabeigta	27.02.2012.

I. 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 Actiofarma UAB, Lietuva zālēm Broncophen Rubus sīrups. Pēc reģistrācijas zālēm Broncophen *Rubus sīrups* mainīts reģistrācijas apliecības īpašnieks uz Kwizda Pharma GmbH, Austrija. Turpmāk tekstā minēts jaunais reģistrācijas apliecības īpašnieks. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 27.02.2012. līdz 26.02.2017.

Broncophen Rubus sīrups ir bezrecepšu zāles.

Zāles *Broncophen Rubus sīrups* ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles rīkles kairinājuma un klepus atvieglošanai, kā arī atkrēpošanas līdzeklis. Šī informācija balstās uz daudzu gadu lietošanas pieredzi. Zāles ir paredzētas lietošanai bērniem no 4 gadu vecuma un pieaugušajiem. Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

Reģistrējot zāles kā tradicionāli lietotas, nav nepieciešams zinātniski pierādīt, ka produkts ir efektīvs, jo reģistrācija notiek pamatojoties tikai uz *Broncophen Rubus sīrups* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem

Zāļu *Broncophen Rubus sīrups* reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants – *iesniegums tradicionāli lietotu augu izcelsmes zālēm*.

Zāles ar nosaukumu *Broncophen Rubus sīrups* nav reģistrētas citās ES valstīs.

II. PAR PRODUKTU

Zāļu *Broncophen Rubus sīrups* aktīvās sastāvdaļas ir timiāna lakstu šķidrās ekstrakts (*Thymi herbae extractum fluidum*) un altejas saknes sīrups (*Althaeae radices syrupus*). *Broncophen Rubus sīrups* sīrups ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, kas tiek lietotas rīkles kairinājuma un klepus atvieglošanai, kā arī atkrēpošanas līdzeklis. Zāles ir paredzētas lietošanai bērniem no 4 gadu vecuma un pieaugušajiem.

Reģistrācija ir pamatota tikai uz *Broncophen Rubus sīrups* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu.

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

I. KVALITĀTES ASPEKTI

5 ml sīrupa satur: 0,77 g timiāna (*Thymus vulgaris L.* un/vai *Thymus zygis L.*) lakstu šķidrās ekstrakta (*Thymi herbae extractum fluidum*, zāļu-ekstrakta attiecība 1 : 2-2,5, ekstrakts: 10% amonjaka šķīdums, 85% glicerīns, 90% (tilp. %) etilspirts : ūdens, attiecība 1 : 20 : 70 : 109), 1,710 g altejas (*Althaea officinalis (L.)*) saknes sīrupa (*Althaeae radices syrupus*).

Zāles *Broncophen Rubus sīrups* satur sekojošas palīgvielas, kurām ir zināma iedarbība – metilparahidroksibenzoāts (E 218; 3,8 mg/5 ml), propilparahidroksibenzoāts (E 216; 2 mg/5 ml), saharoze (1,753 g/5 ml), etilspirts (285 mg/5 ml).

Zāles *Broncophen Rubus sīrups* ir brūngani sarkans šķīdums, dzidrs vai ar nelielu nogulsni, ar timiāna smaržu un garšu.

Zāles *Broncophen Rubus sīrups* ir pieejamas dzintara krāsas stikla pudelē ar uzskrūvējamu PE vāciņu. Iepakojumā 150 ml šķīduma.

Iepakojumam pievienots mērtrauks (iedaļas no 2,5 līdz 20 ml).

Broncophen Rubus sīrups satur šādas palīgvielas: aveņu sīrups (aveņu sula, saharoze, metilparahidroksibenzoāts (E 218)), askorbīnskābe, metilparahidroksibenzoāts (E 218), propilparahidroksibenzoāts (E 216), etilspirts, attīrīts ūdens.

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 timiāna lakstu šķidrās ekstrakts un altejas saknes sīrups.

Timiāna lakstu šķidrās ekstrakts un altejas saknes sīrups ir zināmas aktīvās vielas. To kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas 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. Aktīvajai vielai timiāna lakstu šķidrās ekstrakts noteikts uzglabāšanas laiks 48 mēneši. Aktīvajai vielai altejas saknes sīrups noteikts uzglabāšanas laiks 6 mēneši .

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir sīrups un tā 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 – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „ Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Pudeli uzglabāt ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pēc lietošanas pudeli uzglabāt cieši noslēgtu”. Pēc pudeles pirmās atvēršanas sīrups jāizlieto 4 nedēļu laikā.

Secinājumi

Zāļu *Broncophen Rubus sīrups* ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

I.1 NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Reģistrācijas iesnieguma veidam nav iespējams novērtēt, vai *Broncophen Rubus sīrups* fitoķīmisko sastāvdaļu pārbaudes drošuma standarti atbilst mūsdienu GLP un drošuma pārbažu standartiem.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 40 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1959. gada līdz 2008. gadam. Eksperts detalizēti apraksta timiāna un

altejas farmakodinamiskās (timiāna spazmolītisko, antibakteriālo, antioksidatīvo un pretiekaisuma aktivitāti u. c. efektus; altejas pretiekaisuma, pretklepus u. c. efektus) un farmakokinētiskās īpašības. Pamatojoties uz neklīnisko pētījumu datiem, eksperts analizē *Thymus vulgaris* toksicitātes datus (dati par genotoksicitāti ir pretrunīgi; nav datu par reproduktīvo toksicitāti).

Secinājumos eksperts norāda, ka *Broncophen Rubus sīrups* lietošana ir labi panesama un droša (t. sk. bērniem), ja zāles tiek lietotas atbilstoši reģistrētajām indikācijām.

Produkts ir tradicionālas augu izcelsmes zāles, pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 16a. pants. Nav iesniegti jauni preklīniskie pētījumi. Eksperta ziņojums par drošumu sniedz pārskatu par pieejamo literatūru. 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.

I.2 Klīniskie aspekti

Timiāna ekstrakta un altejas saknes kombinācija tiek lietota medicīniskiem mērķiem atbilstoši norādītajām indikācijām no iepriekšējā gadsimta vidus un no 1976. gada Eiropas Ekonomikas zonā.

III.3.1 Klīniskā efektivitāte

Tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu reģistrēšanai nav nepieciešami klīniskās efektivitātes dati. 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.

Līdzvērtīgas zāles ir reģistrētas Vācijā no 1976.gada.

Iesniegts klīniskā eksperta kopsavilkums.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 18 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1921. gada līdz 2008. gadam. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju (t. sk. monogrāfiju datiem), eksperts detalizēti apraksta plašu un ilgstošu timiāna un altejas pielietojumu medicīnā. Kopsavilkumā eksperts analizē zāļu lietošanas devas, salīdzinot ar monogrāfijās norādītajām devām. Secinājumos eksperts rekomendē zāļu reģistrāciju.

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.

Tradicionāli lietotu augu izcelsmes zāļu efektivitāte tiek pierādīta ar ilgstošu lietošanu un pieredzi.

III.3.2 Klīniskais drošums

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

Zāles ir kontraindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai kādu citu lūpziežu (panātru) dzimtas augu, metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu vai jebkuru no citām palīgvielām, lietošana bērniem līdz 4 gadu vecumam nav ieteicama. Nav pieejami klīniskie dati par timiāna ekstrakta un altejas saknes ietekmi attiecībā uz grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā. Tāpēc *Broncophen Rubus sīrups* lietošana grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā nav ieteicama. Nevēlamās blakusparādības var izpausties kā kuņģa-zarnu trakta traucējumi, iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas.

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Zāles ir kontraindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai kādu citu lūpziežu (panātru) dzimtas augu, metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu vai jebkuru no zāļu palīgvielām.

Zāles satur apmēram 5 tilp.% alkohola, 1.75 g saharozes (5 ml), konservantus metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu.

Nevēlamās blakusparādības var izpausties kā slikta dūša, vemšana un paaugstinātas jutības reakcijas.

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

Nav iebildumu, kas varētu kavēt zāļu *Broncophen Rubus sīrups* reģistrāciju atbilstoši ES Direktīvas 2001/83/EK 16a. pantam.

III.3.3 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.

III. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

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.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 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*.

Lietotāju konsultācijas ar mērķa pacientu grupām par lietošanas instrukciju (LI) tika veiktas pamatojoties uz apkopoto ziņojumu (*Bridging Report*), kas atsaucas uz zālēm

BRONCHOSTOP Hustensaft. Apkopotais ziņojums, ko iesniedzis RAĪ, ir atzīts par akceptējamu.

Galvenie zāļu kvalitāti raksturojošie parametri ir labi definēti un kontrolēti. Iesniegtā ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija par *Broncophen Rubus sīrups* 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 *Kwizda Pharma GmbH, Austrija*, zālēm *Broncophen Rubus sīrups* 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.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
EEZ	Eiropas Ekonomiskā zona
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	starptautiskā harmonizācijas konference (<i>The International Conference on Harmonization</i>)
PE	polietilēns
ZVA	Zāļu valsts aģentūra