

**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA**

**STATE AGENCY OF MEDICINES**

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Broncophen sine sīrups**

(Thymi herbae extractum siccum,  
Althaeae radiceis syrupus)

**12-0037**

**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 sine sīrups
Aktīvā viela	Thymi herbae extractum siccum, Althaeae radice syrupus
Zāļu forma, stiprums	Sīrups, 0,12 g + 3,33g / 15 ml
Farmakoterapeitiskā grupa	atkrēpošanas līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R05CA10
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Vienna, Austrija
Reģistrācijas numurs	12-0037
Procedūra pabeigta	27.02.2012.

## I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un tradicionālu lietošanu, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrācijas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Actiofarma UAB, Lietuva zālēm Broncophen sine sīrups. Pēc reģistrācijas zālēm Broncophen sine 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 sine sīrups* ir bezrecepšu zāles.

Zāles *Broncophen sine sīrups* ir tradicionāli lietots augu izcelsmes klepus nomācējs ar atkrēpojošu, spazmolītisku un pretkairinājuma iedarbību. Tā aktīvās sastāvdaļas ir altejas sakne un timiāns. 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 sine sīrups* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

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

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

## II. PAR PRODUKTU

Zāļu *Broncophen sine sīrups* aktīvās sastāvdaļas ir timiāna lakstu sausais ekstrakts (*Thymi herbae extractum siccum*) un altejas saknes sīrups (*Althaeae radices syrupus*).

*Broncophen sine sīrups* ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, kas tiek lietots kā:

- Atkrēpošanas līdzeklis visiem klepus veidiem ar biežām gļotām.
- Klepus nomācējs, mazinot urdošo vēlmi klepot.
- Atbalsta ārstēšanas līdzeklis augšējo elpceļu katarāla iekaisuma gadījumos.

Zāles ir paredzētas lietošanai bērniem no 3 gadu vecuma un pieaugušajiem.

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

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

### III.1 KVALITĀTES ASPEKTI

1 mērtrauks (15 ml sīrupa) satur: 0,12 g timiāna lakstu sausā ekstrakta (*Thymi herbae extractum siccum*, 7-13 : 1, ekstrakts : ūdens), 3,33 g altejas saknes sīrupa (*Althaeae radices syrupus*).

Zāles satur sekojošas palīgvielas, kurām ir zināma iedarbība – ksilītu (4,58 g/15 ml), metilparahidroksibenzoātu (12,2 mg/15 ml) un propilparahidroksibenzoātu (6,8 mg/15 ml).

Zāles *Broncophen sine sīrups* ir brūngani sarkans viskozs šķīdums ar timiāna un aveņu smaržu un garšu.

Zāles *Broncophen sine sīrups* ir pieejamas dzintara krāsas stikla pudelē ar oriģināli aizzīmogotu uzskrūvējamu polietilēna vāciņu; 120 ml.

Iepakojumā pievienotais mērtrauks (iedaļas no 2,5 līdz 20 ml) atvieglo ieteiktās devas precīzu dozēšanu.

*Broncophen sine sīrups* satur šādas palīgvielas: ksilīts, metilparahidroksibenzoāts (E 218), propilparahidroksibenzoāts (E 216), dabiska aveņu sula, aromatizētājs ar aveņu garšu, ksantāna sveķi, citronskābe (E 330), maltodekstrīns, akācijas sveķi, 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 sausais ekstrakts un altejas saknes sīrups. timiāna lakstu sausais 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.

Timiāna lakstu sausais ekstrakts ir brūns pulveris. Altejas saknes sīrups ir bāli dzeltenīgs, nedaudz opalescējošs sīrups ar raksturīgu altejas smaržu.

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 sausais ekstrakts noteikts uzglabāšanas laiks 4 gadi un uzglabāšanas nosacījumi – “Uzglabāt temperatūrā līdz 25° C”. Aktīvajai vielai altejas saknes sīrups noteikts uzglabāšanas laiks 1 gads un uzglabāšanas nosacījumi – “Uzglabāt temperatūrā līdz 25° C”.

### **Galaprodukts**

Produkta zāļu forma ir sīrups un to 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 pudeles pirmās atvēršanas sīrups jāizlieto viena mēneša laikā.

### **Secinājumi**

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

## **II.1 NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

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

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 37 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1959. gada līdz 2008. gadam. Kopsavilkumā eksperts apraksta aktīvo vielu farmakodinamiskās īpašības (timiāns - spazmolītiska aktivitāte, antioksidanta un pretiekaisuma īpašības, GABA receptoru modulators; alteja - pretiekaisuma, pretklepus darbība, ietekme uz endotelīna-1

produkciju, u.c.) un farmakokinētiskās īpašības, kā arī toksikoloģisko pētījumu datus ar timiānu (LD<sub>50</sub> žurkām, lietojot perorāli, bija 2,84 g/kg). Pētījumos nav iegūti pārlicinoši dati par subhronisko toksicitāti, mutagenitāti un teratogenitāti. Preklīniskie dati neliecina par aktīvo vielu lietošanas risku, un zāļu lietošana ir droša bērniem no 3 gadu vecuma un pieaugušajiem.

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.

## **II.2 Klīniskie aspekti**

Timiāna ekstrakta un altejas saknes kombinācija tiek lietota medicīniskiem mērķiem atbilstoši norādītajām indikācijām no iepriekšējā gadsimta vidus un no 1992. 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 1992.gada.

Kopsavilkuma veidošanā 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 aktīvo vielu un to kombinācijas pielietojumu medicīnā. Kopsavilkumā eksperts pamato zāļu lietošanas devas, salīdzinot ar monogrāfijās norādītajām devām. Secinājumos eksperts rekomendē zāļu lietošanu pieteikto indikāciju gadījumā.

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 3 gadu vecumam nav ieteicama. Nav pieejami klīniskie dati par timiāna ekstrakta un altejas saknes ietekmi attiecībā uz grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā. Tāpēc *Broncophen sine sīrups* lietošana grūtniecēm un sievietēm

zīdīšanas periodā nav ieteicama. Nevēlamās blakusparādības var izpausties kā kuņģa-zarnu trakta traucējumi, iespējamās 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 sine 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*.

Galvenie zāļu kvalitāti raksturojošie parametri ir labi definēti un kontrolēti. Iesniegtā ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija par *Broncophen sine 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 sine 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> )
ZVA	Zāļu valsts aģentūra