



**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA**

**STATE AGENCY OF MEDICINES**

**PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Broncophen Synergus pastilas**

(Thymi herbae extractum siccum)

**12-0038**

**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 Synergus pastilles
Aktīvā viela	Thymi herbae extractum siccum
Zāļu forma, stiprums	Pastilas, 59,5 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	atkrēpošanas līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R05CA
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Vienna, Austrija
Reģistrācijas numurs	12-0038
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 Synergus pastilas*. Pēc reģistrācijas zālēm *Broncophen Synergus pastilas* 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 Synergus pastilas* ir bezrecepšu zāles.

Zāles *Broncophen Synergus pastilas* ir tradicionāli lietots augu izcelsmes 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 Synergus pastilas* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu, nevis pamatojoties uz datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

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

Zāles ar nosaukumu *Broncophen Synergus pastilas* nav reģistrētas citās ES valstīs.

## II PAR PRODUKTU

Zāļu *Broncophen Synergus pastilas* aktīvā sastāvdaļa ir timiāna lakstu sausais ekstrakts (*Thymi herbae extractum siccum*).

*Broncophen Synergus pastilas* ir tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles, kas tiek lietotas kā atkrēpošanas līdzeklis.

Zāles ir paredzētas lietošanai bērniem no 4 gadu vecuma un pieaugušajiem.

Reģistrācija ir pamatota tikai uz *Broncophen Synergus pastilas* kā tradicionāli lietota augu produkta ilgstošu lietošanu.

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

## III KVALITĀTES ASPEKTI

1 pastila satur 59,5 mg timiāna (*Thymus vulgaris L.* un/vai *Thymus zygis L.*) lakstu sausā ekstrakta (*Thymi herbae extractum siccum*, 7-13 : 1, ekstrakts : ūdens).

Zāles satur sekojošas palīgvielas, kurām ir zināma iedarbība – 300 mg fruktozes un 523 mg sorbīta (E 420).

Zāles *Broncophen Synergus pastilas* ir pieejamas Al/PVH/PE/PVDH blisteros ar 20 pastilām.

Blisteri iepakoti kartona kastītēs kopā ar lietošanas instrukciju.

*Broncophen Synergus pastilas* satur šādas palīgvielas: gumiarābiks (E 414), fruktoze, sorbīts (E 420), maltodekstrīns, citronskābe (E 330), saharīna nātrija sāls (E 954), aroniju aromātviela, meža ogu aromātviela, šķidrās parafīns, baltais bišu vasks (E 901), 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 ietilpstošā aktīvā viela ir timiāna lakstu sausais ekstrakts.

Timiāna lakstu sausais ekstrakts ir zināma aktīvā viela. Tās kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām. Sēriju analīžu rezultāti apstiprina aktīvās vielas atbilstību specifikācijai.

Timiāna lakstu sausais ekstrakts ir brūns pulveris. Aktīvās vielas 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.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta atbilstoši spēkā esošajām ICH vadlīnijām un paātrinātos stabilitātes pētījumos. Aktīvajai vielai timiāna lakstu sausais ekstrakts noteikts uzglabāšanas laiks 48 mēneši.

### **Galaprodukts**

Produkta zāļu forma ir pastilas 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 specifیکācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifیکācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifیکācijai.

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. Blisterus uzglabāt ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas”.

### **Secinājumi**

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

## **III.1 NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

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

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 27 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1959. gada līdz 2008. gadam. Eksperts detalizēti apraksta *Thymus vulgaris* aktīvo sastāvdaļu farmakodinamiskās (spazmolītisko, pretvēža, antibakteriālo, antioksidatīvo un pretiekaisuma aktivitāti u. c. efektus) un farmakokinētiskās īpašības. Pamatojoties uz neklīnisko pētījumu datiem, eksperts analizē *Thymus vulgaris* toksicitātes datus (nav datu par mutagenitāti, reproduktīvo toksicitāti). Secinājumos eksperts norāda, ka *Thymus vulgaris* lietošana ir labi panesama un droša (t. sk. bērniem).

### Secinājumi

Eksperta kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

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.

## **III.2 Klīniskie aspekti**

Timiāna lakstu sausais ekstrakts tiek lietota medicīniskiem mērķiem atbilstoši norādītajām indikācijām no 1921 gada 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.

Iesniegts klīniskā eksperta kopsavilkums.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 13 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 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 kontrindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai kādu citu lūpziežu (panātru) dzimtas augu, vai jebkuru no citām palīgvielām, nedrīkst lietot bērni līdz 4 gadu vecumam. Nav pieejami klīniskie dati par timiāna lakstu sausā ekstrakta ietekmi attiecībā uz grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā. Tāpēc *Broncophen Synergus pastilas* 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 kontrindicētas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai kādu citu lūpziežu (panātru) dzimtas augu vai jebkuru no zāļu palīgvielām.

Zāles satur fruktozi un sorbītu, pastilas nedrīkst lietot bērni līdz 4 gadu vecumam.

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 Synergus pastilas* 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.

## IV 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 Hustenpastillen*. 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 Synergus pastilas* 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 Synergus pastilas* 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
Al	alumīnijs
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
PVH	polivinilhlorīds
PVDH	polivinildihlorīds
ZVA	Zāļu valsts aģentūra