



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai
(Ibuprofenum)**

Reģ.Nr. 13-0118

**Reģistrācijas apliecības turētājs :
UAB CTO LT,
Lietuva**

PAR sagatavošanas datums: 2016. gada aprīlis

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai
Aktīvā viela	Ibuprofenum
Zāļu forma, stiprums	Suspensija iekšķīgai lietošanai, 20 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	M01AE01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Iļ Ideal Trade Links, Sukileliu pr.78-40, Kaunas, LT-49360, Lietuva
Procedūras numurs	13-0118
Procedūra pabeigta	15.05.2013

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķīrusi reģistrācijas apliecību firmas Iļ Ideal Trade Links, Lietuva, zālēm Ibuprofen ITL 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 15.05.2013 līdz 14.05.2018. 12.09.2013 pamatojoties uz iesniedzēja pieteikumu zālēm Ibuprofen ITL 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai tika mainīts nosaukums uz Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai. 15.07.2014 pamatojoties uz iesniedzēja pieteikumu zālēm Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai tika mainīts reģistrācijas apliecības īpašnieks no Iļ Ideal Trade Links, Lietuva uz UAB CTO LT, Lietuva.

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

Ar šo reģistrācijas apliecības īpašnieku zāles nav reģistrētas citās valstīs.

Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

Zāļu raksturojums

Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai tika reģistrētas kā recepšu zāles.

Reģistrācijas brīdī zāles bija paredzētas simptomātiskai ārstēšanai:

Pretreimatisma līdzeklis: osteoartrīts, reimatoīdais artrīts, juvenīlais idiopātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts, mīksto audu reimatisms.

Pretsāpju līdzeklis: pēctraumu sāpes (sastiepumi, sasitumi, izmežģījumi, lūzumi), pēcoperācijas sāpes (vispārēja ķirurģija, zoba izraušana), zobu sāpes, dismenoreja.

Pretdrudža līdzeklis: drudzis (bērniem no 6 mēnešu vecuma un pieaugušajiem).

Deva ir atkarīga no pacienta vecuma un klīniskā stāvokļa. Parastā deva pieaugušajiem ir 800 līdz 1600 mg/dienā, sadalīti 3 līdz 4 devās. Maksimālā dienas deva ir 2400 mg. Devas bērniem no 6 mēnešu vecuma līdz 12 gadu vecumam ir 20-30 mg/kg/dienā, sadalīti 3 līdz 4 devās. Maksimālā dienas deva ir 40 mg/kg.

07.04.2016. pamatojoties uz iesniedzēja pieteikumu zālēm Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai tika apstiprinātas izmaiņas zāļu reģistrācijas dokumentācijā – mainītas indikācijas, tās sašaurinot, kā arī zālēm noteikta bezrecepšu zāļu izsniegšanas kārtība.

Apstiprinātās indikācijas:

Drudža mazināšanai un vieglu līdz vidēji stipru sāpju, tādu kā rīkles iekaisums, migrēna, zobu sāpes, izmežģījumi un sastiepumi, kā arī primāras dismenorejas sāpes, atvieglošanai.

Zāles lietojamas bērniem no 6 mēnešu vecuma līdz 12 gadiem. Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai parastā vienreiz lietojamā deva ir 7–10 mg ibuprofēna/kg ķermeņa masas. Dienas deva ir no 20 līdz 30 mg ibuprofēna/kg ķermeņa masas dalītās devās.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

1 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 20 mg ibuprofēna. 5 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 100 mg ibuprofēna (*Ibuprofenum*). Zāles Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai ir balta līdz pelēkbalta iekšķīgi lietojama suspensija ar apelsīnu garšu.

Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai pieejama dzintara krāsas III klases pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu (bērniem drošs vāciņš). Kartona kastīte, kas satur pudeli ar 100 ml vai 200 ml suspensijas un plastmasas mērkaroti ar iedaļām 2,5 ml/5 ml.

Zāles satur šādas palīgvielas: Polisorbāts 20, glicerīns, mikrokristāliskās celulozes un karboksimetilcelulozes nātrija sāls maisījums (Avicel RC 591), šķidrās sorbīts (E 420) 70% (nekrystalizēts), citronskābes monohidrāts, magnija alumīnija silikāts, metilparahidroksibenzoāts (E 218), propilparahidroksibenzoāts (E 216), saharīna nātrija sāls, neohesperidīns, apelsīnu esence (maltodekstrīns, apelsīnu eļļa, akāciju sveķi, tangerīna eļļa, mandarīnu eļļas terpēni, mandarīnu eļļa, apelsīnu terpēni, gamma-terpinēns, metil-N-metilantranilāts, beta-pinēns, alfa-pinēns, metilantranilāts, citrāls, alfa-terpineols) un attīrīts ūdens.

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.

II.2 Aktīvā viela

Zāļu aktīvā viela ir ibuprofēns (*Ibuprofenum* - SNN). Tā ir iekļauta Eiropas Farmakopejā. Ibuprofēna kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas farmakopejas un Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums: (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propānskābe ,

CAS No: [15687-27-1]

Molekulārā formula: C₁₃H₁₈O₂

Mol.masa: :206,3 g/mol

Apraksts: balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris vai bezkrāsaini kristāli. Praktiski nešķīst ūdenī, viegli šķīst acetona, metanolā un metilēnhlorīdā. Šķīst atšķaidītos sārmu hidroksīdu un karbonātu šķīdumos.

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Aktīvās vielas ražošanas atbilstību GMP prasībām apliecina dokumentācijai pievienotās par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja Kvalificētās personas deklarācija.

Aktīvās vielas specifiskācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvai vielai (ibuprofēnam) aktīvās vielas ražotājfirmas saskaņā ar Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātiem garantē atbilstoši 5 gadu atkārtotās pārbaudes periodu, uzglabājot to sertifikātos aprakstītajos apstākļos.

II.3 Galaprodukts

Produkta zāļu forma suspensija iekšķīgai lietošanai, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Lielākā daļa no galaprodukta ražošanā izmantotām palīgvielām ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes. Palīgvielu, kuras nav iekļautas Eiropas farmakopejā, kvalitāte tiek kontrolēta saskaņā ar gatavā produkta ražotāja kvalitātes specifiskācijām.

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

Produkta specifiskācijā 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 specifiskācijai.

Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 4 gadi, ar nosacījumiem „Neatdzesēt un nesasaldēt. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi”.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāles Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

Zāļu aktīvās vielas ibuprofēna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par tā drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 10a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts firmas eksperta kopsavilkums par neklīnisko dokumentāciju. Tā veidošanā tika izmantotas 69 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1969. gada līdz 2009. gadam. Kopsavilkumā eksperts apraksta ibuprofēna farmakodinamiskās (pretsāpju, pretdrudža, pretiekaisuma efektus) un farmakokinētiskās īpašības. Analizējot toksikoloģisko pētījumu rezultātus, akūtās toksicitātes pētījumos tika iegūti dati, ka, piemēram, pelēm, ibuprofēnu lietojot p/o, LD₅₀ ir 800 mg/kg. Hroniskās toksicitātes pētījumos tika iegūti dati, ka ibuprofēna visbiežāk izraisītās nevēlamās blakusparādības skar kuņģa un zarnu traktu (ulcerogēns efekts). Pētījumos netika iegūti dati par ibuprofēna kancerogenitāti, mutagenitāti vai teratogenitāti (bet tika iegūti dati, ka ibuprofēna lietošana var izraisīt fertilitātes traucējumus). Lietojot ibuprofēnu, endokrīnās sistēmas orgāni strukturāli un funkcionāli paliek bez izmaiņām.

Secinājumos eksperts norāda, ka ibuprofēna vienīgais nozīmīgais patoloģiskais efekts ir kuņģa-zarnu trakta čūlu veidošanās izraisīšana.

Tika iesniegti arī dati par ibuprofēna farmakodinamiskajām (pretiiekaisuma, pretsāpju, pretdrudža efektiem, kā arī par iespējamiem efektiem uz imūnās sistēmas atbildi, efektu sepses un hipovolēmiskā šoka gadījumā, sirds-asinsvadu sistēmu, elpošanas orgānu sistēmu utt.) un farmakokinētiskajām īpašībām, kā arī toksikoloģisko pētījumu rezultāti.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (ERA)

Zāles Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citas ibuprofēnu saturošas zāles. Zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt papildus nelabvēlīgu ietekmi uz vidi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

IV.2 Farmakokinētika

Pēc perorālas lietošanas ibuprofēns tiek ātri absorbēts, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundas pēc zāļu lietošanas. Lietojot kopā ar ēdienu, maksimālā koncentrācija plazmā samazinās par 30-50% un tā ir aizkavēta par 30-60 minūtēm. Īsais ibuprofēna eliminācijas pusperiods (2 līdz 4 stundas) neliecina par zāļu uzkrāšanos pēc atkārtotas devas lietošanas. Bērniem ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru ibuprofēna iekšķīgi lietojamas suspensijas pretmērķa iedarbība sākas apmēram 1 stundu pēc ievadīšanas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 2-4 stundu laikā un saglabājas 6 līdz 8 stundas. Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (90-99%), kaut gan, lietojot terapeitiskās koncentrācijas, tas aizņem tikai daļu no iespējamām saistīšanās vietām. Ibuprofēns lēnām nonāk sinoviālajā telpā un sabrūkot joprojām paliek tur augstākā koncentrācijā nekā plazmā. Pētījumos ar dzīvniekiem ibuprofēns un tā metabolīti viegli šķērso placentu. Tā ekskrēcija ir ātra un pilnīga. Vairāk nekā 90% no devas izdalās ar urīnu metabolītu un to savienojumu veidā.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Ibuprofēnam ir pretiekaisuma, pretsāpju un pretmērķa iedarbība. Zināms, ka prostaglandīni ir atbildīgi par sāpju un iekaisuma izpausmēm. Ibuprofēns inhibē prostaglandīnu biosintēzi, kas izskaidro tā pretsāpju, pretiekaisuma un pretmērķa iedarbību.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 114 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1986. gada līdz 2011. gadam.

Kopsavilkumā eksperts apraksta ibuprofēna farmakodinamiskās un farmakokinētiskās (norādot, ka zālēm ir īss eliminācijas pusperiods (kas, iespējams, nosaka lietošanas drošumu); nav datu par ibuprofēna uzkrāšanos; viegla vai vidēji izteikta nieru mazspēja, viegla aknu mazspēja būtiski neietekmē ibuprofēna farmakokinētiskās īpašības). Eksperts analizē ibuprofēna iespējamo mijiedarbību ar citām zālēm. Pamatojoties uz klīnisko pētījumu un zinātnisko publikāciju datiem, analizēta ibuprofēna pretmērķa lietošanas efektivitāte bērniem, kā arī tā lietošanas efektivitāte pacientiem ar junveno idiopātisko artrītu. Eksperts apraksta ibuprofēna lietošanas efektivitāti galvassāpju, akūtu muskuloskeletālo sāpju novēršanā. Kopsavilkumā eksperts detalizēti analizē ibuprofēna lietošanas drošuma profilu bērniem – nevēlamās blakusparādības un lietošanas brīdinājumus (t. sk. nefrotoksicitāti un hepatotoksicitāti, paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot astmu), ādas reakcijas, kardiovaskulāro drošumu), lietošanas aspektus grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Secinājumos eksperts norāda, ka ieguvuma un riska attiecība, lietojot ibuprofēnu kā analgētiskās, pretiekaisuma, pretmērķa zāles, ir pozitīva.

Tika iesniegti arī dati par ibuprofēna farmakodinamiskajām un farmakokinētiskajām īpašībām, ibuprofēna lietošanas efektivitāti drudža, sāpju (dažādas ģenēzes) mazināšanā, ibuprofēna lietošanas devām, tā lietošanas drošuma aspektiem (izvērtējot iespējamo ietekmi uz orgānu sistēmām, kā arī mijiedarbību ar citām zālēm, lietošanas drošumu grūtniecības un zīdīšanas laikā).

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.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir: paaugstināta jutība pret ibuprofēnu vai jebkuru no palīgvielām; astma, rinīts, nātrene, angioneirotiskā tūska vai bronhospasmas anamnēzē, kas saistītas ar aspirīna vai citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu; kungā-zarnu trakta asiņošana vai perforācija anamnēzē, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju; peptiska čūla/aktīva asiņošana vai peptiska čūla/atkārtota asiņošana anamnēzē (divas vai vairākas atsevišķas epizodes ar pierādītu čūlu vai asiņošanu); asins recēšanas traucējumi; smaga sirds mazspēja; smagi nieru darbības traucējumi; aknu mazspēja; grūtniecības 3. trimestris. Zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 6 mēnešu vecumam.

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Aktīvajai vielai ir vairāk kā 40 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tā drošuma 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 Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

IV. 7 Lietošanas instrukcijas saprotamības tests

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir veiktas saskaņā ar LR Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām.

Lietotāju konsultācijas ar mērķa pacientu grupām par lietošanas instrukciju (LI) tika veiktas pamatojoties uz apkopoto ziņojumu (*Bridging Report*), kas atsaucas uz zālēm Ibuprofen GP 200 mg apvalkotās tabletes. Apkopotais ziņojums, ko iesniedzis RAĪ, ir atzīts par akceptējamu.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai aktīvās vielas klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

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 pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums **UAB CTO LT, Lietuva**, zālēm **Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Ibufanti 100 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai pārreģistrācija paredzēta 14.05.2018.