



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes  
(Ibuprofenum)**

**Reģ.Nr 14-0098**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
A/S "Olainfarm", Latvija**

**Sagatavošanas datums:** 2015. gada janvāris

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Ibuprofenum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes 400 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, propionskābes atvasinājumi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	M01AE01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S "Olainfarm", Rūpnīcu iela 5, Olaine, Olaines novads, LV-2114, Latvija
Procedūras numurs	14-0098
Procedūra pabeigta	27.03.2014.

## 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 A/S „Olainfarm”, Latvija zālēm Ignol 400 mg apvalkotās tabletes. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 27.03.2014 līdz 26.03.2019.

06.11.2014. ZVA ir akceptējusi zāļu piešķirtā nosaukuma maiņu no Ignol uz Ibuprofen Olainfarm. Turpmāk tekstā minēts jaunais zāļu nosaukums.

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**

Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes ir bezrecepšu zāles.

Zāles paredzētas vieglu un vidēji stipru sāpju - galvassāpes, tai skaitā migrēna, locītavu un mīksto audu sāpes, pēcoperācijas sāpes, zobu sāpes, primāra dismenoreja, kā arī drudža ārstēšanai.

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu iespējami īsāku laika periodu, kas nepieciešams simptomu kontrolēšanai.

*Pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 12 gadiem (ķermeņa masa  $\geq 40$  kg), īslaicīgai sāpju un drudža mazināšanai – 400 mg 1-3 reizes dienā. Nekonsultējoties ar ārstu, šīs zāles drīkst lietot tikai dienas devā, kas nepārsniedz 1200 mg (3 tabletes).*

*Gados vecākiem pacientiem zāles jālieto ar īpašu piesardzību un jālieto pēc iespējas mazāka deva, iespējami īsāku laiku, jo šai pacientu grupai ir paaugstināts blakusparādību risks.*

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg ibuprofēna. Zālēm ir sekojošas palīgvielas: tabletes kodolā – mikrokristāliskā celuloze, kukurūzas ciete, povidons, nātrijs kroskarmeloze, silīcija dioksīds, talks, magnija stearāts; tabletes apvalkā – hidroksipropilmetilceluloze, polietilēnglikols, krāsviela titāna dioksīds (E171).

Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas tabletes baltā apvalkā, tabletes griezumā redzams kodols baltā vai gandrīz baltā krāsā.

Zāles pieejamas necaurspīdīga PVH/alumīnija un necaurspīdīga PVH/PVdH/alumīnija blisteros, iepakojumos pa 10, 20 vai 100 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām**

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājiesies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

### **Aktīvā viela**

Zāļu Ibuprofen Olainfarm aktīvā viela ir ibuprofēns. Tā ir iekļauta Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ir divi aktīvās vielas ražotāji, kuriem ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts.

Aktīvās vielas specifiskācijas ir atbilstošas, lai kontrolētu tās kvalitāti un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi ibuprofēnam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato ibuprofēna kvalitātes atbilstību specifiskāciju prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāju noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 4 un 5 gadus, kas arī ir norādīts attiecīgā ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā.

### **Galaprodukts**

#### **P.1 Sastāvs**

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg ibuprofēna. Zālēm ir sekojošas palīgvielas: tabletes kodolā – mikrokristāliskā celuloze, kukurūzas ciete, povidons, nātrijs kroskarmeloze, silīcija dioksīds,

talks, magnija stearāts; tabletes apvalkā – hidroksipropilmetilceluloze, polietilēnglikols, krāsviela titāna dioksīds (E171).

Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas tabletes baltā apvalkā, tabletes griezumā redzams kodols baltā vai gandrīz baltā krāsā.

## **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas (apvalkotā tablete) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

## **P.3 Ražošana**

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Ņemot vērā vadlīnijā *CPMP/QWP/848/96 Note for Guidance on Process Validation*, un, lai nodrošinātu galaprodukta ražošanas procesa nemainīgumu, nepieciešams veikt pirmo trīs galaprodukta ražošanas sēriju ražošanas procesa validāciju un iesniegt validācijas datus. Ražošanas procesa validācijas dati jāiesniedz ZVA ar attiecīgu izmaiņu procedūru tad, kad tie būs pieejami.

## **P.4 Palīgvielu kontrole**

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 specifikācijām.

## **P.5 Galaprodukta kontrole**

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

## **P.6 Iepakojums**

Zāles iepakotas necaurspīdīgas PVH/alumīnija un necaurspīdīgas PVH/PVdH/alumīnija blisteros.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

## **P.7 Galaprodukta stabilitāte**

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.”.

## **Secinājumi**

Zāļu *Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes* ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu *Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes* nepārtrauktu kvalitāti.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

### **III.1 Ievads**

Zāles *Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes* 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 eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2013. gada aprīli. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 67 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1969. gada līdz 2009. (2011. - *DrugDex online*) gadam.

Kopsavilkumā eksperts apraksta *ibuprofēna* farmakodinamiskās (pretiekaisuma, pretsāpju un pretinflammācija) un farmakokinētiskās īpašības. Farmakokinētisko profilu raksturo – pilnīga absorbcija, lietojot perorāli, augsta saistīšanās spēja ar proteīniem, pietiekama penetrācija sinoviālajos audos, īss eliminācijas pusperiods. Analizējot toksikoloģiskos pētījumu rezultātus, akūtās toksicitātes pētījumos tika iegūti dati, ka, *ibuprofēnu* lietojot p/o, LD<sub>50</sub> ir 800 mg/kg pelēm, 1600 mg/kg žurkām. Hroniskās toksicitātes pētījumos tika iegūti dati, ka *ibuprofēna* visbiežāk izraisītās nevēlamās blakusparādības skar kuņģa un zarnu traktu (ulcerācija); histoloģiski netika iegūti dati par aknu bojājumu. Pētījumos netika iegūti dati par *ibuprofēna* genotoksicitāti un kancerogenitāti.

Secinājumos eksperts norāda, ka *ibuprofēns* ir labi zināmas un efektīvas zāles.

Dokumentācijas 4. modulī ir iesniegtas 79 zinātnisko publikāciju kopijas, kas ietver laika periodu no 1969. gada līdz 2011. gadam.

### **III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (VRN)**

Zāles *Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes* netiek uzskatītas par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citas *ibuprofēna* 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**

Pateicoties ibuprofēna labi zināmajām farmakokinētiskajām īpašībām un ilgajai klīniskajai pieredzei, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Ibuprofēna farmakokinētiskā profila raksturojums – pilnīga absorbcija, lietojot perorāli, augsta saistīšanās spēja ar proteīniem, pietiekama penetrācija sinoviālos audos, zems sistēmisks klīrenss, īss eliminācijas pusperiods (3,5 - 4 stundas), metabolisms aknās, neaktīvu metabolītu izvadīšanu galvenokārt ar urīnu, nav vecuma atšķirības farmakokinētikas profilā. Ibuprofēns lēnām iekļūst sinoviālā telpā, maksimālo koncentrāciju sasniedz 5-6 stundās pēc lietošanas - tā saglabājas arī pēc tam, kad koncentrācija plazmā pazeminājusies.

#### **IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte**

Ibuprofēnam piemīt pretiekaisuma, pretsāpju un mērena pretdrudža darbība. Tā darbības pamatā ir prostaglandīnu sintēzes nomākums, inhibējot ciklooksigenāzi, arahidonskābes metabolisma galveno enzīmu. Prostaglandīni ir iekaisuma reakcijas mediatoru (lokāla kapilāru paplašināšanās, tūska, eksudācija), kas sensibilizē receptorus pret sāpju mediatoriem (histamīnu, bradikinīnu), pazemina sāpju sliekšni, paaugstina hipotalāma termoregulācijas centra jutību pret pirogēnu iedarbību, kas rodas organismā kā atbilde uz infekcijas aģentu un toksīna ietekmi. Ibuprofēns nomāc trombocītu agregāciju.

#### **IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums**

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2013. gada aprīli. Kopsavilkumā ir aprakstītas ibuprofēna farmakodinamiskās (ciklooksigenāzes inhibēšana, pretiekaisuma, pretsāpju, pretdrudža, antiagregantu) un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošums. Eksperts, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju (t. sk. klīnisko pētījumu) datiem, analizē ibuprofēna lietošanas efektivitāti locītavu un mīksto audu sāpju, jostas daļas, galvassāpju, zobu sāpju, dismenorejas, pēctraumatisku sāpju un drudža gadījumā, apraksta lietošanas devas. Kopsavilkumā tiek detalizēti analizēti ibuprofēna lietošanas drošuma aspekti – iespējamās nevēlamās blakusparādības (galvenokārt kuņģa-zarnu trakta (slikta dūša, vemšana, diareja, dispepsija, sāpes vēderā), imūnās sistēmas traucējumus (alerģiskas reakcijas (izsitumi, nieze)), ādas un zemādas audu bojājumus, nervu sistēmas traucējumus (galvassāpes, reibonis), sirds un asinsvadu notikumu risku), kontrindikācijas, īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā un mijiedarbība ar citām zālēm. Eksperts norāda, ka ibuprofēnam ir labvēlīgs lietošanas drošuma profils (atsevišķos pētījumos nevēlamo blakusparādību risks ir mazāks vai līdzvērtīgs, salīdzinot ar citu nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanu), ja tiek ievērotas lietošanas rekomendācijas.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 177 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1970. gada līdz 2009. (2011. - *DrugDex, Martindale online*) gadam.

#### Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

#### **IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem**

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar: paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielām; bronhu spazmām, bronhiālo astmu, nātreni, rinītu, angioneirotisko tūsku vai citu paaugstinātas jutības reakciju, kas saistīta ar acetilsalicilskābes vai cita nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa (NPL) lietošanu; kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai perforāciju anamnēzē, kas saistīta ar NPL terapiju; aktīvu peptisku čūlu/hemorāģiju vai minētajiem traucējumiem anamnēzē (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes); asinsreces traucējumiem un asiņošanu veicinošu slimību; smagu sirds mazspēju; smagu aknu un/vai nieru mazspēju. Zāles nedrīkst lietot grūtniecības trešā trimestra laikā. Jāizvairās no acetilsalicilskābes, citu NPL, t. sk. ciklooksigenāzes-2 selektīvo inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Šīs zāles satur karmoizīnu. Attiecīgi brīdinājumi atspoguļoti zāļu aprakstā.

#### Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

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

Aktīvajai vielai ir vairāk kā 40 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tās 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.

#### **V.7 Konsultācijas ar pacientu grupām**

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 2001/83EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota latviešu valoda. 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*.

## **VI. 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 Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes 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 **A/S „Olainfarm”, Latvija, zālēm Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā ar nosacījumiem, ka:

- tiks veikta pirmo trīs ražošanas sēriju ražošanas procesa validācija un validācijas dati tiks iesniegti Aģentūrā ar atbilstošu izmaiņu procedūru, tad kad tie būs pieejami
- tiks iesniegts periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 90 dienu laikā pēc nākošā datu slēgšanas datuma (DLP) - 18.02.2017.

Zāļu Ibuprofen Olainfarm 400 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 26.03.2019.