



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups**  
(Ambroxoli hydrochloridum)

**Reģ.Nr 14-0180**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**  
SIA "Briz",  
Latvija

**PNZ sagatavošanas datums:** 2015. gada 02. jūnijs

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups
Aktīvā viela	Ambroxoli hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Sīrups, 15 mg/5 ml
Farmakoterapeitiskā grupa	Atkrēpošanas līdzekļi, izņemot kombinācijas ar pretklepus līdzekļiem, mukolītiski līdzekļi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	R05CB06
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA "Briz", Rasas 5, Latvija, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	14-0180
Procedūra pabeigta	10.09.2014

## I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas SIA „Briz”, Latvija zālēm Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 10.09.2014 līdz 09.09.2019.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK *10a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm*. Aktīvajai vielai ambroksolam 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

Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups ir bezrecepšu zāles.

Ambroxol Sopharma ir indicēts sekretolītiskai apakšējo un augšējo elpceļu terapijai akūtu un hronisku slimību gadījumos, ko pavada pastiprināta sekrēta veidošanās un gļotādu transporta traucējumi.

#### *Pediātriskā populācija*

- bērni vecumā no 2 līdz 5 gadiem – ½ mērkarote (2,5 ml) sīrupa 3 reizes dienā (atbilst 22,5 mg ambroksola hidrohlorīda dienā);
- bērni vecumā no 6 līdz 12 gadiem – 1 mērkarote (5 ml) sīrupa 2 - 3 reizes dienā (atbilst 30 – 45 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

### *Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma*

Akūtu slimību gadījumā vai hronisku slimību sākuma terapijā pirmajās 2 – 3 dienās jālieto 10 ml (2 mērkarotes) sīrupa 3 reizes dienā (atbilst 90 mg ambroksola hidrohlorīda dienā), pēc tam devu var samazināt līdz 10 ml (2 mērkarotes) sīrupa 2 reizes dienā (atbilst 60 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

Devas gados vecākiem pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušiem pacientiem.

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot ½ no pieaugušo devas. Iekšķīgai lietošanai. Sīrupu ieteicams lietot ēdienreižu laikā. Bez ārsta norādījuma šīs zāles nav ieteicams lietot ilgāk par 5 dienām.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

Viens ml sīrupa satur 3 mg ambroksola hidrohlorīda. Zālēm ir sekojošas palīgvielas: sorbīts (E420), metil-p-hidroksibenzoāts (E218), propil-p-hidroksibenzoāts (E216), glicerīns, propilēnglikols, saharīna nātrija sāls, citronskābes monohidrāts, šķidrās aveņu aromāzētājs (pienskābe, triacetīns, vanilīns, p-hidroksibenzilacetons un rožu eļļa), attīrīts ūdens.

Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups ir dzidrs, sīrupveidīgs, bāli dzeltenīgs šķidrums ar brūnganu nokrāsu, kam piemīt specifisks aveņu aromāts.

Zāles pieejamas tumši brūnās stikla pudelēs vai tumši brūnās polietilēna pudelītēs, kuru nominālais tilpums ir 125 ml. Iepakojumā ir viena pudelīte.

### **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 Ambroxol Sopharma aktīvā viela ir ambroksols. 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 5 gadus, kas arī ir norādīts attiecīgā ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā.

## **Galaprodukts**

### **P.1 Sastāvs**

Viens ml sīrupa satur 3 mg ambroksola hidrohlorīda. Zālēm ir sekojošas palīgvielas: sorbīts (E420), metil-p-hidroksibenzoāts (E218), propil-p-hidroksibenzoāts (E216), glicerīns, propilēnglikols, saharīna nātrija sāls, citronskābes monohidrāts, šķidrās aveņu aromātizētājs (pienskābe, triacetīns, vanilīns, p-hidroksibenzilacetons un rožu eļļa), attīrīts ūdens.

Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups ir dzidrs, sīrupveidīgs, bāli dzeltenīgs šķidrums ar brūnganu nokrāsu, kam piemīt specifisks aveņu aromāts.

### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

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

### **P.3 Ražošana**

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

### **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 tumši brūnās stikla pudelēs vai tumši brūnās polietilēna pudelītēs, kuru nominālais tilpums ir 125 ml.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai 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 – 2 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāšanas laiks pēc pudelītes pirmās atvēršanas: 1 mēnesis.

## **Secinājumi**

Zāļu *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* 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 *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* nepārtrauktu kvalitāti.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

### **III.1 Ievads**

Zāles *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*.

Zāļu aktīvās vielas ambroksola 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 *Iraida Bantutova* ziņojums par zāļu neklīnisko dokumentāciju.

Ziņojuma veidošanā tika izmantotas 56 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1977. gada līdz 2012. gadam.

Ziņojumā eksperts analizē ambroksola farmakodinamiskās (mukolītiskās (mukokinētiskās), sekretolītiskās un surfaktantu stimulējošās īpašības; tas neizraisa bronhokonstrikciju; tam piemīt pretiekaisuma un imūnmodulējošs (lokāli makrofāgu stimulācija un IgA sintēzes stimulācija) u. c. efekti) un farmakokinētiskās īpašības.

Izvērtējot preklīnisko pētījumu datus, eksperts norāda, ka ambroksolam ir zema toksicitāte, to lietojot perorāli (piemēram, pelēm LD50 pelēm 2720 mg/kg, žurkām - 13400 mg/kg); atkārtotu devu pētījumos tika iegūti dati par ožas un asins ainas izmaiņām, svara samazināšanos, piemēram, lietojot žurkām 140 g/kg/28 dienas ilgi. Pētījumos netika iegūti dati par mutagenitāti, kancerogenitāti un teratogenitāti/embriotoksicitāti.

Analizējot palīgvielas un to daudzumu reģistrācijai iesniegto zāļu sastāvā, eksperts atzīmē, ka visas vielas ir neaktīvas, nav novērota to mijiedarbība ar aktīvo vielu, tām ir plašs pielietojums un zema toksicitāte.

Secinājumos eksperts norāda, ka ambroksolam ir labvēlīgs drošuma profils, analizējot farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības.

### **Secinājumi**

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma datiem, var secināt, ka ambroksols ir labi zināmas un efektīvas zāles.

Eksperta kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju. Ņemot vērā ambroksola plašu lietošanu medicīnā, jauni vai papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

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

Zāles Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgākām apkārtējai videi kā citi ambroksolu saturošie produkti. 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

Ņemot vērā ambroksola labi zināmās farmakokinētiskās īpašībām un ilgo klīnisko pieredzi, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgas lietošanas ambroksols gandrīz pilnībā uzsūcas kuņģa – zarnu traktā. Uzsūkšanās notiek ātri, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 0,5 – 3 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Izkliede: aptuveni 90% šo zāļu saistās ar plazmas olbaltumvielām. Ambroksols tiek ātri izplatīts audos, tā maksimālā koncentrācija ir novērota plaušās. Biotransformācija: konjugācijas rezultātā ambroksols tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Eliminācija: terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir 7 – 12 stundas. Līdz pat 90% ambroksola izdalās caur nierēm, kur 10% sastāda neizmainīta ambroksola. Smagas aknu slimības gadījumā tā klīrens samazinās par apmēram 20 – 40%. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā sagaidāma ambroksola metabolītu uzkrāšanās. Ambroksols šķērso placentu un iekļūst cerebrospinālajā šķidrumā. Tas izdalās mātes pienā. Tā kā ambroksols izteikti saistās ar olbaltumvielām, kā arī tā plašā izklijes tilpuma dēļ un arī lēnās pārdales dēļ no audiem uz asinīm, nav paredzams, ka ambroksolu nozīmīgā apjomā varētu izvadīt ar dialīzes vai forsētas dialīzes palīdzību.

### IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Ambroksola lietošana klīniskajā praksē ir plaši atzīta.

Pateicoties ambroksola labi zināmajām farmakoloģiskajām īpašībām, ilgajai klīniskajai pieredzei, ambroksols tiek lietots apakšējo un augšējo elpceļu terapijai akūtu un hronisku slimību gadījumos, ko pavada pastiprināta sekrēta veidošanās un gļotādu transporta traucējumi.

Ambroksols ir bromheksīna aktīvais metabolīts un tam piemīt mukolītiska un mukokinētiska iedarbība. Palielināta plaušu surfaktanta veidošanās un skropstiņepitēliju aktivitātes stimulācija palielina gļotu plūsmu un transportu (krēpu izvadīšanu). Tādējādi šīs zāles veicina atkrēpošanu un atklepošanu, kā arī uzlabo elpošanu.

### IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta *Nikolay Dobrev* ziņojums un *Terzieva Velichka Penova* kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Ziņojuma par klīnisko dokumentāciju un kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 64 zinātniskās publikācijas, kas ietver laika periodu no 1974. gada līdz 2013. gadam.

Eksperts norāda, ka zāļu aktīvā viela - ambroksols - ir labi zināma, plaši lietota viela - tās pirmā reģistrācija tika veikta 1978. gadā (*Lasolvan 15 mg/5 ml syrup, Boehringer Ingelheim*).

Kopsavilkumā, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem, analizētas ambroksola farmakodinamiskās īpašības (sekretoītisks un mukokinētisks efekts; tas stimulē surfaktantu; antioksidatīva darbība u. c.), un farmakokinētiskās īpašības. Analizējot publicēto klīnisko pētījumu datus, eksperts pamato ambroksola lietošanas efektivitāti akūtu un hroniska apakšējo un augšējo elpceļu (bronhīta, cistiskās plaušu fibrozes u.c.) gadījumā. Eksperts norāda, ka biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem - slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējumi un caureja, dispepsija, sausums mutē un rīklē, nieze, izsitumi, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas. Klīnisko pētījumu dati bērniem un pieaugušajiem apliecina ambroksola labu panesību un drošumu (t. sk. zema toksicitāte, nav datu par specifiskiem toksicitātes aspektiem).

Secinājumos eksperts norāda, ka ambroksols ir efektīvas zāles norādīto indikāciju gadījumā, tam ir labvēlīgs drošuma profils, ja tiek ievērotas lietošanas rekomendācijas.

#### 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 norādīto indikāciju gadījumā. Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai kādu no palīgvielām. Zāļu lietošana nav paredzēta bērniem līdz 2 gadu vecumam. Brīdinājumi ietver informāciju par iespējamo toksisko epidermālo nekrolīzi, farmakokinētikas izmaiņām pacientiem ar smagu aknu un/vai nieru mazspēju, kā arī informāciju par pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta čūlu, histamīna nepanesību. Attiecīgie 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 un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu**

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrupa lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrupa drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

## 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 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. Tests ir veikts ar zālēm *Ambixol 15 mg/5 ml syrup* Bulgārijā. Testēšanā piedalījās 20 subjekti. Testa izvērtējums ir pozitīvs, vairāk nekā 90% testa dalībnieku saprata atbilžu būtību un spēja secināt, kā atbilstošā situācijā rīkoties.

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*.

## 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 *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* aktīvās vielas klīnisko drošību 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, labuma/riska attiecības izvērtējums SIA "Briz", Latvija, zālēm **Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Ambroxol Sopharma 15 mg/5 ml sīrups* pārreģistrācija paredzēta līdz 09.09.2019.