

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Femiplant tablete (suhi ekstrakt cimicifuginog podanka)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Femiplant ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Femiplant.

Detaljne upute o primjeni lijeka Femiplant, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Femiplant i za što se koristi?

Femiplant je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar suhi ekstrakt cimicifuginog podanka dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Femiplant se koristi za ublažavanje simptoma menopauze kao što su naleti vrućine i pojačano znojenje.

Kako djeluje Femiplant?

Nisu potpuno poznati način djelovanja ni sastavnice cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) koji doprinose poboljšanju simptoma uzrokovanih menopauzom.

Kako se primjenjuje Femiplant?

Femiplant je namijenjen za primjenu samo u odraslih žena u menopauzi.

Lijek se uzima kroz usta s dovoljno tekućine.

Preporučena doza su 2 tablete jednom dnevno ili 1 tableta dvaput dnevno – jedna ujutro i jedna navečer – bez obzira na obroke.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Femiplant?

Budući da je suhi ekstrakt cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba u ublažavanju tegoba uzrokovanih klimakterijem kod žena, poput valunga i pojačanog znojenja je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene podanka cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*).

Koje su moguće nuspojave lijeka Femiplant?

Kao i svi drugi lijekovi, Femiplant može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku

Na koji način je Femiplant odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima te biljne monografije kao dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, koji sadrže ekstrakt cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*). Opseg postojeće

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

znanstvene literature, kao i široka primjena u lijekovima dokazuje da ekstrakt cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) ima status djelatne tvari s dobro utvrđenom medicinskom primjenom. Dodatno, poznato je da su lijekovi s različitim tipovima ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) odobreni i u drugim državama EU.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Femiplant odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Femiplant veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Femiplant?

Kako bi se osiguralo da se Femiplant koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Femiplant, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Femiplant

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Femiplant tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. veljače 2018. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Femiplant, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u travnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Femiplant tablete
(suhi ekstrakt cimicifuginog podanka)**

Datum: Travanj 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Femiplant tablete, nositelja odobrenja Marti Farm d.o.o., RH, dana 20. veljače 2018. godine.

Lijek se primjenjuje za ublažavanje simptoma menopauze kao što su naleti vrućine i pojačano znojenje. Namijenjen je za primjenu samo u odraslih žena u menopauzi.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Mehanizam djelovanja ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) sadržanog u predmetnom lijeku nije u potpunosti razjašnjen. Iako su ranija preklinička ispitivanja pokazala da se sastojci cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) mogu vezati na estrogenske receptore *in vitro*, novija ispitivanja to ne podupiru. Pored potencijalnih estrogenskih aktivnosti, pretpostavlja se da bi dopaminergički učinci i svojstva vezanja serotonina mogli biti odgovorni za smanjenje vazomotoričkih i psiholoških simptoma kod liječenja cimicifuginim podankom (*Cimicifuga racemosa*). Unatoč nepotpuno razjašnjenom mehanizmu djelovanja, ispitivanja upućuju na učinkovitost ekstrakta cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) u ublažavanju simptoma povezanih s menopauzom.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Femiplant tablete u dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi znanstveni podaci iz literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Femiplant tablete pakirane su u blisteru, a tri blistera sa po dvadeset tableta uložena su u kutiju. Jedna Femiplant tableta sadrži 2,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *Cimicifuga racemosa* L. Nutt., rhizoma (cimicifugin podanak) (6–11 : 1); ekstrakcijsko otapalo: izopropilni alkohol (40 % V/V).

Pomoćne tvari u lijeku su prah celuloze, laktoza hidrat, krumpirov škrob i magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Polazna biljna droga je osušeni podanak biljne vrste cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.). Priloženi su podaci o zemljopisnom porijeklu biljne droge te je proizvođač djelatne tvari priložio izjavu da se biljna droga uzgaja i sakuplja u skladu sa smjernicom dobre agronomske i sakupljačke prakse (GACP).

Polaznu biljnu drogu čine osušeni, cijeli ili sasječeni podanci i korijenje cimicifuge (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.).

Djelatna tvar je izopropanolni ekstrakt cimicifuginog podanka koji se dobiva ekstrakcijom korijenja i podanaka biljke cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt) uz ekstrakcijsko otapalo izopropilni alkohol 40 % (V/V). Omjer biljne droge i suhog ekstrakta je 6–11 : 1.

Dostavljeni su interni zahtjevi kakvoće tekućeg ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) pri puštanju te za buduća ispitivanja stabilnosti ekstrakta. Monografija ekstrakta nije dostupna u Ph. Eur. ni Britanskoj farmakopeji, a USP navodi monografiju "*Black Cohosh Fluidextract*" za tekuće ekstrakte dobivene ekstrakcijskim otapalom etanolom i izopropilnim alkoholom različitih koncentracija. Zahtjev kakvoće biljne droge je propisan prema važećim Ph. Eur. monografijama "*Black cohosh*" i "*Herbal drugs*".

Dostavljen je opis proizvodnog postupka tekućeg izopropanolnog ekstrakta uz prateći dijagram tijeka te procesnu kontrolu. Analitičke metode za provjeru kakvoće ekstrakta su odgovarajuće opisane, a podaci o validaciji korištenih analitičkih metoda potvrđuju njihovu primjenjivost. Podaci o korištenim standardima za provjeru kakvoće ekstrakta su odgovarajući.

Priložena su dva certifikata analize ekstrakta proizvođača djelatne tvari čiji su rezultati u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanjem stabilnosti potvrđena je stabilnost tekućeg ekstrakta tijekom 3 mjeseca uz čuvanje na temperaturi od 25 °C te pri relativnoj vlažnosti 60 %.

II.3 Lijek

Femiplant tablete su okrugle, blago bikonveksne tablete bijelo-bež boje s urezom na jednoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Dostavljeni su opći podaci o farmaceutskom razvoju/razvoju formulacije te su obrazložene prednosti tekućeg ekstrakta i proizvodnog postupka predmetnog lijeka u odnosu na uobičajene postupke kada su djelatne tvari suhi ekstrakti. Detaljno je prikazan izračun količine tekućeg ekstrakta potrebnog za proizvodnju lijeka te je odgovarajuće opisana uloga pomoćnih tvari.

Postupak proizvodnje lijeka je detaljno opisan uz prateći dijagram tijeka te procesnu kontrolu. Farmakopejske pomoćne tvari se ispituju u skladu s pripadnim Ph. Eur.

Zahtjevi kakvoće lijeka pri puštanju u promet i u roku valjanosti su u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te važećim smjernicama za biljne lijekove. Opisani parametri ispitivanja su uobičajeni za farmaceutski oblik tableta, a zahtjev za mikrobiološku kakvoću udovoljava važećoj Ph. Eur. monografiji. Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane te su priloženi podaci o validaciji metoda koji potvrđuju njihovu primjenjivost.

Priložena su dva certifikata analize lijeka od proizvođača lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Za korištene poredbene tvari/referentne standarde za provjeru kakvoće lijeka je priložena potrebna dokumentacija.

Priloženi su odgovarajući podaci o primarnom pakiranju lijeka PVC/PVDC//Al blisteru.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u dugoročnim uvjetima pri 25 °C/60 % RV do 36 mjeseci i u ubrzanim uvjetima pri 40 °C/75 % RV do 6 mjeseci, na tri proizvodne serije lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Femiplant je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Djelatna tvar, suhi ekstrakt cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) poznate je djelotvornosti i sigurnosti primjene te joj je utvrđena dugotrajna medicinska primjena, najmanje deset godina.

III.2 Farmakologija

Farmakološka djelotvornost cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) ispitivana je u mnogim nekliničkim studijama. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen.

III.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) u većoj mjeri je dokumentirana starijim literaturnim podacima o pretkliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih svojstava cijelog ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) sadržanog u predmetnom lijeku ili važnijih sastavnica. Uzevši u obzir složeni sastav djelatne tvari ovog biljnog lijeka, takva ispitivanja trenutno nije niti moguće u potpunosti provesti. Neklinički farmakokinetički podaci su ocjenjeni kao prihvatljivi.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze provedena su na miševima i štakorima. Minimalna letalna doza za miševe iznosi > 500mg/kg nakon intraperitonealne primjene dok je letalna doza za štakore > 1000 mg/kg nakon peroralne primjene.

Toksičnost ponovljenih doza

Provedeno je ispitivanje sa izopropanolskim ekstraktom cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) na štakorima, peroralnim putem (gavažom) kroz 6 mjeseci sa dozama od 250 mg/kg, 1800 mg/kg i 5000 mg/kg. Iz ovog ispitivanja, doze pri kojima nisu primijećeni učinci (eng. *no-observed-effect level* (NOEL)) su bile 22.5 mg nativnog ekstrakta/kg tjelesne mase.

Genotoksičnost

Ispitivanja genotoksičnosti provedeno je s izopropanolskim ekstraktom korijena i podanka biljke *Cimicifuga racemosa*. Nije identificiran mutageni potencijal.

Kancerogenost

S obzirom da je toksičnost pojedinačne i ponovljenih doza izuzetno mala te da nije identificiran mutageni potencijal cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*), ne očekuje se mogući kancerogeni učinak lijeka.

Predlaže se oprez kod dugotrajne primjene lijekova sa cimicifugom (*Cimicifuga racemosa*) u žena.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nema dovoljno podataka/nisu provedena zadovoljavajuća ispitivanja kojima bi se utvrdila sigurnost primjene ovog lijeka tijekom trudnoće i dojenja.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Izuzeće od dostavljanja Procjene rizika koju lijek ima na okoliš je opravdano prema smjernici EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 1, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Sigurnost primjene predmetnog biljnog lijeka podupiru priloženi literaturni podaci te HMPC monografija i *Assessment report* za isti tip ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*).

Iako ne pokrivaju sva područja, s obzirom na zakonsku osnovu odnosno opseg i dugotrajnu primjenu istih ili sličnih lijekova, dostavljeni podaci su zadovoljavajući, odnosno nema potrebe za provođenjem novih ispitivanja toksičnosti djelatne tvari lijeka.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, nisu provedena nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Klinička dokumentacija u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih svojstava ekstrakta cimicifuginog podanka (*Cimicifuga racemosa*) sadržanog u predmetnom lijeku u ljudi. Dostupni su samo ograničeni podaci o ispitivanjima provedenim s drugim tipovima ekstrakta te podaci koji se odnose na interakcije. Podaci koji se odnose na interakcije ocijenjeni su kao neznajčajni ili kao potencijalne interakcije te se stoga može smatrati da nisu zabilježene interakcije.

IV.3 Farmakodinamika

Dostavljeni su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima *in vivo* na ženama u menopauzi ili postmenopauzi (utjecaj na razinu LH/FSH, mamografsku gustoću dojke i debljinu

endometrija) te podaci o *in vitro* ispitivanjima (*influence on oestrogen receptor-positive breast tumor cells; influence on oestrogen receptor*).

Ni način djelovanja, ni sastojci odgovorni za poboljšanje tegoba uzrokovanih menopauzom još nisu poznati. Unatoč nepotpuno razjašnjenom mehanizmu djelovanja, ispitivanja upućuju na učinkovitost ekstrakta cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) u ublažavanju simptoma povezanih s menopauzom.

Sastavnice cimicifuge (*Cimicifuga racemosa*) ne utječu na vrijednosti sistemskih hormona povezanih s estrogenom kao što su progesteron ili LH, nije dokazan utjecaj na rast stanica (npr. tumorske stanice dojke, vaginalna citologija), bez promjena debljine endometrija ili mamografske gustoće dojke.

IV.4 Klinička djelotvornost

U svrhu dokaza djelotvornosti priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima te biljne monografije (Komisija E, ESCOP i HMPC) što je u skladu sa zakonskom osnovom. Djelotvornost lijeka može se smatrati dostatno potkrijepljenom.

IV.5 Klinička sigurnost

U svrhu dokaza sigurnosti primjene lijeka Femiplant dostavljeni su literaturni podaci o provedenim kliničkim ispitivanjima u kojima je uz djelotvornost procjenjivana i sigurnost lijeka. Dodatno, kao potpora dokazu sigurnosti predmetnog lijeka dostavljene su: monografija njemačke Komisije E iz 1989. godine, monografija ESCOP iz 2003. godine te najnovija HMPC monografije iz 2010. godine, koja opisuje ekvivalentan tip ekstrakta kao u lijeku Femiplant. S obzirom na navedeno sigurnost predmetnog lijeka je dostatno potkrijepljena.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Femiplant tablete.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Remifemin 2,5 mg Tabletten*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Femiplant tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Femiplant tablete 20. veljače 2018. godine