

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Natafol 5 mg tablete (folatna kiselina)

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

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

Što je Natafol i za što se koristi?

Natafol je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar folatna kiselina dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Natafol se koristi u odraslih osoba za:

- za liječenje:
 - anemije uzrokovane nedostatkom folata zbog pothranjenosti, loše apsorpcije hrane (kao npr. kod celijakije ili probavnog poremećaja koji se zove spru) ili povećane potrebe za folatnom kiselinom (kao npr. u trudnoći) i u određenih vrsta anemija (kronično hemolitično stanje).
- za prevenciju:
 - nedostatka folata uzrokovanog nekim lijekovima (npr. lijekovima za liječenje epilepsije, kao što su fenitoin, fenobarbital i primidon) ili drugih lijekova koji uzrokuju manjak folata.
 - nedostatka folata kod dugotrajne hemolitičke anemije (poseban oblik smanjenja broja crvenih krvnih stanica) ili kod bubrežne dijalize.
 - oštećenja (defekta) neuralne cijevi ploda (npr. spina bifida), u žena koje planiraju trudnoću, a imaju utvrđene faktore rizika da dobiju bolesno dijete. Ovo se odnosi na žene koje su prethodno imale dijete s defektom neuralne cijevi i one koje uzimaju lijekove za liječenje epilepsije ili druge lijekove koji uzrokuju manjak folata.

Kako djeluje Natafol?

Natafol sadrži djelatnu tvar folatnu kiselinu koja pripada skupini vitamina B i od središnje je važnosti za metabolizam svih živih stanica. Neophodna je za normalan rast stanica i normalnu diobu stanica.

Kako se primjenjuje Natafol?

Natafol su tablete i uzimaju se kroz usta s dovoljno tekućine, neovisno o obrocima. Urez na tabletama nije namijenjen za lomljenje tablete.

Preporučena doza je jedna do maksimalno tri tablete dnevno ovisno o razlogu (dijagnozi) uzimanja lijeka.

Liječnik će odrediti prikladnu dozu lijeka i duljinu trajanja terapije.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Natafol?

Budući da je folatna kiselina dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature.

Dostavljeni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene folatne kiseline.

Koje su moguće nuspojave lijeka Natafol?

Kao i svi drugi lijekovi, Natafol 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 lijek Natafol odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima s lijekovima koji sadrže folatnu kiselinu. Opseg postojeće znanstvene literature, kao i primjena kod bolesnika, dokazuje da folatna kiselina ima status djelatne tvari s dobro utvrđenom medicinskom primjenom.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Natafol odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je HALMED zaključio da je korist primjene lijeka Natafol veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

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

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Natafol 5 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. siječnja 2025. godine.

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

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

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u ožujku 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Natafol 5 mg tablete
(folatna kiselina)**

Datum: Ožujak 2025.

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 Natafol 5 mg tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 31. siječnja 2025. godine.

Lijek je indiciran za liječenje megaloblastične anemije s manjkom folatne kiseline uslijed pothranjenosti, sindroma malapsorpcije (kao što je celijakija ili spru) i povećanog iskorištavanja kao npr. u trudnoći i kroničnim hemolitičkim stanjima.

Koristi se i za profilaksu deficita folata uzrokovanog lijekovima iz skupine antiepileptika ili iz skupine antagonista folatne kiseline, za profilaksu deficita folata u kroničnim hemolitičkim stanjima ili pri bubrežnoj dijalizi te za profilaksu defekta neuralne cijevi fetusa u žena koje planiraju trudnoću, a koje su u rizičnoj skupini, uključujući žene koje već imaju djecu s defektom neuralne cijevi ili žene koje su izložene lijekovima s poznatim suprimirajućim djelovanjem na folatnu kiselinu.

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

Djelatna tvar u ovom lijeku je folatna kiselina hidrat koja je dio koenzima uključenih u određene transmetilacijske procese, uključujući sintezu deoksiribonukleinske i ribonukleinske kiseline. Folatna kiselina pripada vitaminima B skupine i neophodna je za normalno stvaranje i sazrijevanje crvenih krvnih stanica. U organizmu se reducira u tetrahidrofolat, koenzim aktivan u nekoliko metaboličkih procesa i proizvodi hemopoetski odgovor kod nutritivnih megaloblastičnih anemija.

Nedostatak folatne kiseline je jedan od uzroka megaloblastične anemije. Nedostatak folatne kiseline u trudnica može dovesti do defekta neuralne cijevi djeteta. Deficit folata pogađa sve stanične funkcije, a najvažnije je da reducira sposobnost organizma da obnovi oštećena tkiva i omogućiti rast novih stanica.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Natafol 5 mg tablete dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

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

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Natafol su tablete koje sadrže 5 mg folatne kiseline u obliku hidrata.

Dolaze u pakiranju od 30 tableta u Alu-PVC/PVDC (bijelom neprozirnom) blisteru, u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, kukuruzni škrob, magnezijev stearat i koloidni bezvodni silicijev dioksid.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar folatna kiselina hidrat opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji. Folatna kiselina hidrat je žućkasti do narančasti kristalni prašak, gotovo netopljiv u vodi i većini organskih otapala. Otapa se u razrijeđenim kiselim i alkalnim otopinama.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM). Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za folatnu kiselinu hidrat je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za folatnu kiselinu hidrat i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je proizvođač lijeka u zahtjev kakvoće za djelatnu tvar propisao ispitivanje za veličinu čestica.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača djelatne tvari za jednu seriju folatne kiseline hidrat. Rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 60 mjeseci uz čuvanje u propisanom spremniku pod propisanim uvjetima.

II.3 Lijek

Natafol 5 mg tablete su žute, okrugle, bikonveksne neobložene tablete s urezom s jedne strane, promjera približno 6,3 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Cilj razvoja formulacije bio je razvoj tablete koja sadrži 5 mg folatne kiseline s neposrednim oslobađanjem.

Priloženi su odgovarajući podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka. U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik. Sve pomoćne tvari u skladu su sa važećim Ph. Eur. monografijama te je opisana uloga svake pomoćne tvari u lijeku.

Proizvodni postupak je standardni postupak suhe granulacije koji je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik. Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije lijeka. Svi rezultati su unutar predloženog zahtjeva kakvoće i rezultati među serijama su ujednačeni.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim ICH smjernicama na tri validacijske serije lijeka. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja. Lijek treba čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Natafol je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na odgovarajućim iscrpnim znanstvenim podacima iz literature. Djelatna tvar, folatna kiselina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene te je utvrđeno da ima provjerenu medicinsku uporabu u Europskoj uniji najmanje deset godina.

III.2 Farmakologija

Folatna kiselina ili vitamin B9 pripada skupini vitamina B kompleksa.

Dostavljena je opsežna literatura u kojoj je primarna farmakologija folatne kiseline detaljno opisana. U nekliničkom ekspertnom izvješću navedeni su literaturni podaci o različitim *in vitro* ispitivanjima mehanizma djelovanja folata te podaci o *in vivo* ispitivanjima učinka primjene na različitim životinjskim vrstama (miševi, štakori, psi) kod manjka folata te vezano za utjecaj na razvoj hiperhomocisteinemije i utjecaj na trudnoću.

S obzirom na prirodu djelatne tvari, za vitamine se ne očekuje dodatni farmakodinamski učinak.

U pogledu farmakologije sigurnosti primjene, uzevši u obzir klinička iskustva u primjeni folatne kiseline, ne očekuju se neželjene reakcije u kardiovaskularnom, respiratornom i središnjem živčanom sustavu.

Priložena dokumentacija odnosno, dostavljene literaturne reference ocijenjene su kao dostatne i prihvatljive.

III.3 Farmakokinetika

Farmakokinetički profil folatne kiseline opisan na temelju literaturnih referenci smatra se prihvatljivim.

Podaci o farmakokinetici u životinja smatraju se prihvatljivima s obzirom da je farmakokinetika u ljudi dobro poznata i istražena te nije bilo potrebno detaljnije obrazloženje farmakokinetike u životinja.

III.4 Toksikologija

Genotoksičnost

Nije pronađena literatura koja bi ukazivala na moguću genotoksičnost folatne kiseline.

Literaturni podaci nekih provedenih *in vitro* ispitivanja upućuju na protektivnu ulogu folatne kiseline vezano uz smanjenje broja mutacija uzrokovanih npr. toksinima okoliša i dr.

Kancerogenost

Postojeći literaturni podaci upućuju na dvostruki utjecaj visokih doza folatne kiseline na kancerogenost, ovisno o dozi i fazi primjene.

Temeljem navedenih podataka u informacije o lijeku uvršteno je da je maligna bolest kontraindikacija za primjenu lijeka.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Na temelju dostavljenih podataka utvrđeno je da su neželjeni efekti pronađeni samo kod primjene doza koje višestruko premašuju preporučene za primjenu predmetnog lijeka.

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

S obzirom da se radi o vitaminu koji je normalno prisutan u okolišu, nositelj odobrenja nije proveo procjenu rizika za okoliš.

Navedeno je ocjenjeno kao prihvatljivo prema smjernici *“Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” EMEA/CHMP/SWP/4447/00.*

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

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

IV.2 Farmakokinetika

Podnositelj zahtjeva nije dostavio ispitivanja farmakokinetike s predmetnim lijekom što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Farmakokinetika folatne kiseline opisana je na temelju literaturnih referenci.

Folatna kiselina se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, uglavnom iz proksimalnog dijela tankog crijeva. Folati koji se nalaze u hrani (poliglutamati) se većinom dekonjugiraju i crijevna dihidrofolat-reduktaza ih reducira u 5-metiltetrahidrofolat (5MTHF).

Folatna kiselina dana kao lijek ulazi u portalnu cirkulaciju uglavnom nepromijenjena s obzirom da je slabi supstrat crijevne dihidrofolat-reduktaze.

Folati iz hrane (poliglutamati) dvostruko se slabije apsorbiraju u odnosu na kristaliničnu folatnu kiselinu.

Nakon apsorpcije, folatna kiselina iz hrane prisutna je kao 5-metiltetrahidrofolat koji se opsežno veže za proteine plazme. Folatna kiselina dana kao lijek ulazi u portalnu cirkulaciju uglavnom nepromijenjena s obzirom da je slabi supstrat crijevne dihidrofolat-reduktaze.

Primijenjena kao lijek konvertira se u metabolički aktivnu formu 5-metiltetrahidrofolata u plazmi i jetri. Nakon unosa u stanicu 5-metiltetrahidrofolat djeluje kao donor metilne skupine za formaciju metilkobalmina i kao izvor tetrahidrofolata i ostalih srodnih spojeva folata. Izlučuje se uglavnom putem bubrega mokraćom. Kao i kod svih vitamina B, postoji proporcionalno povećanje izlučivanja bubrega nakon davanja većih količina folatne kiseline. U slučaju prekomjernih količina izlučuje se nepromijenjen mokraćom. Folatna kiselina odstranjuje se hemodijalizom.

Farmakokinetički profil opisan je na temelju literaturnih referenci. Dostavljena dokumentacija je adekvatna. Na adekvatan način prikazani su osnovni farmakokinetički parametri.

Farmakokinetika lijeka dovoljno je potkrijepljena s navodima u tekstu sažetka opisa svojstava lijeka Natafol.

IV.3 Farmakodinamika

Podnositelj zahtjeva nije dostavio ispitivanja farmakodinamike s predmetnim lijekom što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Farmakodinamika folatne kiseline opisana je na temelju literaturnih referenci.

Folatna kiselina pripada skupini vitamina B. Folatna kiselina se u organizmu reducira u tetrahidrofolat koji je koenzim različitih metaboličkih procesa uključujući sintezu purina i pirimidina (nukleotida), te time i sintezu DNK i RNK. Nakon unosa u stanicu 5-metiltetrahidrofolat djeluje kao donor metilne skupine za formaciju metilkobalmina i kao izvor tetrahidrofolata i ostalih srodnih spojeva folata.

Dostavljena dokumentacija je adekvatna. Na adekvatan način prikazani su osnovni farmakodinamički parametri.

Farmakodinamika lijeka dovoljno je potkrijepljena s navodima u tekstu sažetka opisa svojstava lijeka Natafol.

IV.4 Klinička djelotvornost

Podnositelj zahtjeva nije dostavio vlastita klinička ispitivanja što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Klinička djelotvornost opisana je na temelju literaturnih podataka.

Sukladno zakonskoj osnovi, ukratko su na odgovarajući način u tabličnom obliku prikazani podaci o 35 lijekova uključujući jačinu i kvalitativni sastav pomoćnih tvari. Iz navedenih podataka vidljivo je da je moguće pretpostaviti sličnost s lijekovima opisanim u literaturi budući pojedini imaju iste ili slične formulacije i uobičajene pomoćne tvari za koje se pretpostavlja da ne utječu na farmakokinetiku djelatne tvari.

Folatna kiselina primjenjuje se u terapijske i profilaktičke svrhe. Kao terapija za liječenje megaloblastične anemije s manjkom folatne kiseline uslijed pothranjenosti, sindroma malapsorpcije (kao što je celijakija ili spru) i povećanog iskorištavanja kao npr. u trudnoći. Kao profilaksa kod deficita folata uzrokovanog primjenom lijekova (npr. fenitoina, fenobarbitala i primidona) ili kod deficita folata u kroničnim hemolitičkim stanjima ili pro bubrežnoj dijalizi te za profilaksu defekta neuralne cijevi u fetusa u žena koje planiraju trudnoću te su u rizičnoj skupini.

Doza i duljina primjene ovise o bolesti ili stanju zbog kojih se primjenjuje folatna kiselina.

Dostavljeni podaci potvrđuju predložene indikacije, preporučeno doziranje i duljinu primjene lijeka Natafol.

IV.5 Klinička sigurnost

Podnositelj zahtjeva nije dostavio vlastita klinička ispitivanja što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Klinička sigurnost opisana je na temelju literaturnih podataka.

Dostavljen je osvrt na nuspojave zabilježene u pojedinim ispitivanjima ili opisane u referencama te podaci o ostalim aspektima sigurnosti primjene lijeka. Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; ne smije se davati samostalno u liječenju Addisonove perniciozne anemije i drugih stanja deficita vitamina B12 te kod nedijagnosticirane megaloblastična anemija (uključujući u dojenčadi, kod perniciozne anemije ili makrocitne anemije nepoznate etiologije), osim ako se primjenjuje s odgovarajućim količinama hidroksokobalamina. Također, ne smije se primjenjivati kod maligne bolesti osim u slučajevima komplikacija vezanih uz megaloblastičnu anemiju uzrokovanu manjkom folata. Moguće interakcije s drugim lijekovima adekvatno su opisane i navedene u tekstovima informacija o lijeku. Nuspojave pripadaju poremećajima probavnog sustava te imunološkog sustava.

Podnositelj je izvješćem stručnjaka i dokumentacijom potkrijepio prijedlog tekstova informacija o sigurnosti primjene.

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 s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Natafol.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti upute o lijeku koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Natafol 5 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci. Odnos koristi i rizika primjene lijeka Natafol 5 mg tablete ocijenjen je pozitivnim u odobrenim indikacijama.

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 Natafol 5 mg tablete 31. siječnja 2025. godine.