

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Canephron obložene tablete (prašak kičičine zeleni, prašak ljupčaćevog korijena, prašak ružmarinovog lista)**

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

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

#### **Što je Canephron i za što se koristi?**

Canephron je tradicionalni biljni lijek koji se primjenjuje:

- za potporno liječenje u slučaju blažih tegoba uzrokovanih upalnim bolestima izvodnih mokraćnih putova (kao što su učestalo mokrenje, žarenje pri mokrenju i pojačan poriv na mokrenje);
- kako bi se postiglo ispiranje mokraćnih putova radi smanjenja nakupljanja bubrežnih kamenaca.

Ovo je tradicionalni biljni lijek koji se primjenjuje u određenim indikacijama isključivo na temelju dugotrajne uporabe.

#### **Kako djeluje Canephron?**

Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen.

#### **Kako se primjenjuje Canephron?**

Canephron obložena tableta primjenjuje se cijela (neprožvakana) kroz usta i najbolje ju je uzeti s nešto tekućine, npr. uz čašu vode.

Uzimanje obilnih količina tekućine tijekom terapije pridonosi liječenju.

Lijek je namijenjen za primjenu odraslih i adolescenata starijih od 12 godina. Primjena u djece mlađe od 12 godina se ne preporučuje.

Preporučena doza je 1 tableta koja se uzima 3 puta na dan.

Ako se simptomi pogoršaju ili se ne poboljšaju unutar 3 dana, bolesnik mora potražiti savjet liječnika. U slučaju samoliječenja, lijek se ne smije uzimati dulje od 2 tjedna.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Canephron?**

Zahtjev za predmetni lijek podnesen je prema zakonskoj osnovi za tradicionalni biljni lijek te prema regulativi Republike Hrvatske i EU, za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka.

Podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji dostavio literaturne podatke u svrhu dokaza tradicionalne primjene.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Canephron?**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Canephron odobren?**

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o dokazu tradicionalne primjene različitih pripravaka zeleni kičice, korijena ljupčaca i lista ružmarina u kombinaciji i zasebno tijekom razdoblja duljeg od 30 godina u Europi, čime se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost primjene lijekova koji sadrže prašak kičičine zeleni, prašak ljupčacevog korijena i prašak ružmarinovog lista u različitim farmaceutskim oblicima, za olakšanje tegoba uzrokovanih upalnim bolestima izvodnih mokraćnih putova te za ispiranje mokraćnih putova radi smanjenja nakupljanja bubrežnih kamenaca.

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

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Canephron?**

U sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku uvrštene su sigurnosne informacije za lijek, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

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

### **Ostale informacije o lijeku Canephron**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Canephron obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. veljače 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Canephron, 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 lipnju 2020.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Canephron obložene tablete  
(prašak kičičine zeleni, prašak ljupčaćevog korijena,  
prašak ružmarinovog lista)**

**Datum: Lipanj 2020.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, te sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka temeljem dokaza tradicionalne primjene, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Canephron obložene tablete, nositelja odobrenja Bionorica SE, Njemačka, dana 28. veljače 2020. godine.

Ovaj tradicionalni biljni lijek primjenjuje se:

- za potporno liječenje u slučajevima blažih tegoba uzrokovanih upalnim bolesnima izvodnih mokraćnih putova (kao što su učestalo mokrenje, žarenje pri mokrenju i pojačan poriv na mokrenje);
- kako bi se postiglo ispiranje mokraćnih putova radi smanjenja nakupljanja bubrežnih kamenaca

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

Mehanizam djelovanja nije poznat.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Canephron obložene tablete dano je na temelju članka 63. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima koji dokazuju tradicionalnu primjenu kombinacije kičičine zeleni, ljupčaćeva korijena i ružmarinovog lista, što je u skladu s člankom 63. Zakona o lijekovima.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Canephron su obložene tablete. Jedna obložena tableta sadrži 36 mg *Centaurium erythraea* Rafn s.l., herba pulvis (kičičina zelen, prašak), 36 mg *Levisticum officinale* Koch., radix pulvis (ljupčaćev korijen, prašak) i 36 mg *Rosmarinus officinalis* L., folium pulvis (ružmarinov list, prašak).

Tablete su pakirane u PVC/PVDC//Al blisteru, u kartonskoj kutiji, a svaka kutija sadrži 30, 60 ili 90 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, povidon K 25, koloidni bezvodni silicijev dioksid.

Pomoćne tvari u ovojnici su kalcijev karbonat, djevičansko ricinusovo ulje, željezov (III) oksid (E172), dekstrin, tekuća glukoza, suha disperzija, kukuruzni škrob, montanski glikolni vosak, povidon K 30, saharoza, šelak, riboflavin (E101), talk, titanijev dioksid (E171).

### II.2 Djelatna tvar

Lijek sadrži tri djelatne tvari: prašak kičičine zeleni, prašak ljupčaćevog korijena i prašak ružmarinovog lista.

Djelatna tvar prašak kičičine zeleni se dobiva usitnjavanjem osušene zeleni biljke kičice. U dostavljenoj dokumentaciji su odgovarajuće prikazani dobavljači te uvjeti sakupljanja prema GACP smjernici. Kakvoća djelatne tvari udovoljava Ph. Eur. monografiji *Centaury* i općoj monografiji *Herbal drugs* te važećim smjernicama za biljne lijekove.

Ocjenjeno je da su podaci o korištenim analitičkim metodama za provjeru kakvoće, korištenim poredbenim tvarima te primarnom pakiranju djelatne tvari odgovarajući kao i rezultati ispitivanja stabilnosti djelatne tvari.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni potrebni podaci o polaznim sirovinama.

Djelatna tvar prašak ljupčacevog korijena se dobiva usitnjavanjem osušenog korijenja ljupčaca. U dostavljenoj dokumentaciji su odgovarajuće prikazani dobavljači te uvjeti sakupljanja prema GACP smjernici. Kakvoća djelatne tvari udovoljava Ph. Eur. monografiji *Lovage root* i općoj monografiji *Herbal drugs* te važećim smjernicama za biljne lijekove. Ocjenjeno je da su podaci o korištenim analitičkim metodama za provjeru kakvoće, korištenim poredbenim tvarima te primarnom pakiranju djelatne tvari odgovarajući kao i rezultati ispitivanja stabilnosti djelatne tvari.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni potrebni podaci o polaznim sirovinama.

Djelatna tvar prašak ružmarinovog lista se dobiva usitnjavanjem osušenog lišća ružmarina. U dostavljenoj dokumentaciji su odgovarajuće prikazani dobavljači te uvjeti sakupljanja prema GACP smjernici. Kakvoća djelatne tvari udovoljava Ph. Eur. monografiji *Rosemary leaf* i općoj monografiji *Herbal drugs* te važećim smjernicama za biljne lijekove.

Ocjenjeno je da su podaci o korištenim analitičkim metodama za provjeru kakvoće, korištenim poredbenim tvarima te primarnom pakiranju djelatne tvari odgovarajući kao i rezultati ispitivanja stabilnosti djelatne tvari.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni potrebni podaci o polaznim sirovinama.

Proizvođač je potvrdio da se za sve tri djelatne tvari provodi provjera kakvoće prije upotrebe.

### **II.3 Lijek**

Canephron su narančaste, okrugle, bikonveksne, obložene tablete, glatke površine, promjera od 10,2 do 10,6 mm.

Razvoj formulacije i proizvodni postupak obloženih tableta odgovarajuće je opisan te se prati procesnom kontrolom. Priložen je protokol validacije proizvodnog postupka lijeka. Odabrane pomoćne tvari se uobičajeno koriste u suhim oralnim oblicima te su za njih dostavljeni odgovarajući podaci, sve pomoćne tvari farmakopejski su opisane (Ph. Eur. ili DAB).

Zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka su odgovarajući i propisani u skladu s važećim smjernicama za biljne lijekove. Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su prikladno opisane i validirane.

Priloženi su certifikati analize za dvije serije lijeka, svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće lijeka.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je na tri serije lijeka. Ispitivanje je provedeno do 18 mjeseci pri 25 °C/60 % RV te su tijekom navedenog perioda svi praćeni parametri bili unutar propisanih granica.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Canephron je tradicionalni biljni lijek koji sadrži tri djelatne tvari: prašak kičičine zeleni, prašak ljupčacevog korijena i prašak ružmarinovog lista. Za sve tri djelatne tvari zasebno su usvojene EU monografije, dok je primjena kombinacije djelatnih tvari dokazana literaturnim podacima koji potvrđuju njezinu tradicionalnu uporabu.

#### III.2 Farmakologija

Ispitivanja farmakodinamike s predmetnim lijekom (kombinacijom) nisu provedena, no obzirom na karakteristike zasebne 3 djelatne tvari sadržane u predmetnom lijeku, temeljem pretkliničkih ispitivanja i podataka iz literature temeljenih na iskustvu, može im se pripisati spazmolitičko, diuretičko, antibakterijsko, antioksidativno i antiinflamatorno djelovanje.

#### III.3 Farmakokinetika

S obzirom na kompleksnost sastava predmetnog lijeka i općenito biljnih lijekova, ispitivanja farmakokinetike nije u potpunosti moguće provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu (tradicionalni biljni lijek) nije ih niti potrebno provesti.

#### III.4 Toksikologija

##### Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačnih doza koja su provedena na miševima i štakorima u dozama 5000-15000 mg/kg ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

##### Toksičnost ponovljenih doza

Toksičnost ponovljene doze ispitivana je na štakorima tijekom 26 tjedana sa dozama od 350, 700 i 1400 mg/kg tjelesne težine i na psima tijekom 29 tjedana sa dozama od 250, 500, 1000 i 1500 mg/kg tjelesne težine. Nisu zabilježeni značajni toksični učinci do najviših ispitivanih doza u obje vrste.

##### Genotoksičnost

Ispitivanja genotoksičnosti provedena na *S. typhimurium* ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

##### Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

##### Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi nikakvi učinci na plodnost ženki i mužjaka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu i razvojnu toksičnost do doza od 1400 mg/kg u štakora i 1000 mg/kg u kunića.

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

Nije primjenjivo s obzirom da se radi o biljnom lijeku.

### **III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima**

Procjena sigurnosti lijeka Canephron temelji se na nekliničkim ispitivanjima te dokazu tradicionalne primjene, kao i provedenim kliničkim ispitivanjima.

Pripravci i lijekovi koji sadrže prašak kičičine zeleni, prašak ljupčaćevog korijena i prašak ružmarinovog lista nalaze se u medicinskoj primjeni u EU više od 20 godina, te je tijekom tog razdoblja nastalo dovoljno podataka na temelju kojih se može procijeniti djelotvornost i sigurnost primjene.

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

## **IV. KLINIČKI PODACI**

### **IV.1 Uvod**

Canephron je tradicionalni biljni lijek registriran u skladu s člankom 63. Zakona o lijekovima te stoga za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka. Umjesto kliničkim ispitivanjima, djelotvornost i sigurnost lijeka potkrjepljuju se dokazom tradicionalne primjene.

U obrazloženju zakonske osnove nositelj odobrenja navodi da se podudaran lijek (Canephron Dragees) nalazi od 1975. godine na njemačkom tržištu. Do 1993.g. je sadržavao veći broj djelatnih tvari dok nije došlo do promjene formulacije nakon koje je na njemačko tržište stavljen lijek Canephron N koji ima isti sastav djelatnih tvari kao predmetni lijek, duplo manju jačinu, ali ukupno isto doziranje.

### **IV.2 Farmakokinetika**

Nisu dostupni podaci o ispitivanjima farmakokinetičkih svojstava praška kičičine zeleni, praška ljupčaćevog korijena i praška ružmarinovog lista u ljudi. Uzevši u obzir složeni sastav, takva ispitivanja trenutno nije moguće provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu nije ih niti potrebno provesti.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Nisu dostupni podaci o ispitivanjima farmakodinamičkih svojstava praška kičičine zeleni, praška ljupčaćevog korijena i praška ružmarinovog lista u ljudi. Uzevši u obzir složeni sastav, takva ispitivanja trenutno nije moguće provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu nije ih niti potrebno provesti.

S obzirom na karakteristike zasebne tri djelatne tvari sadržane u predmetnom lijeku, opisane u literaturi i temeljene na iskustvu, može im se pripisati spazmolitičko, diuretičko, antibakterijsko, antioksidativno i antiinflamatorno djelovanje.

#### **IV.4 Klinička djelotvornost i sigurnost**

Zahtjev za lijek Canephron podnesen je prema zakonskoj osnovi za tradicionalni biljni lijek i u tom smislu, prema regulativi Republike Hrvatske i EU, za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka. Podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji dostavio literaturne podatke u svrhu dokaza tradicionalne primjene tijekom 30 godina u svijetu i više od 15 godina u EU.

Dodatno, kao potporna dokumentacija u svrhu dokaza sigurnosti dostavljena su i objavljena klinička ispitivanja proizvođača Bionorica i znanstvena literatura primjenjiva na predmetni lijek. Priloženi dokaz tradicionalne primjene i objavljena ispitivanja proizvođača koja iako nisu potrebna za dokaz sigurnosti tradicionalnog biljnog lijeka, pružaju vrlo dobar uvid u sigurnost primjene.

#### **IV.5 Farmakovigilancijski sustav**

Budući se radi o zakonskoj osnovi prema čl. 63 ZOL NN 76/13. (tradicionalni biljni lijek /pojednostavljeni postupak registracije) za njega ne postoji zakonska obveza podnošenja Sažetka opisa farmakovigilancijskog sustava (sPSMF) uz zahtjev za davanje odobrenja sukladno GVP Modulu II (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II –Pharmacovigilance system master file (eEv 1) od 12.04.2013. prema Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU*).

#### **IV.6 Plan upravljanja rizikom (Risk Management Plan, RMP)**

Plan upravljanja rizicima (RMP) nije potrebno dostaviti uz registraciju za tradicionalni biljni lijek sukladno smjernici EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 1 „*Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products*“.

### **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na njemačkom jeziku. Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

### **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Canephron obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao tradicionalni biljni lijek čija je djelotvornost i sigurnost primjene prihvatljiva temeljem dokaza tradicionalne primjene.

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.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku



Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Canephron obložene tablete 28. veljače 2020. godine.