

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Folbella 5 mg tablete (folatna kiselina)

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

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

Što je Folbella i za što se koristi?

Folbella 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.

Folbella se koristi u odraslih osoba za:

- Liječenje određenih vrsta anemije s nedostatkom folatne kiseline („megaloblastična anemija“ koja se manifestira sniženim brojem crvenih krvnih stanica) uslijed slabe ishrane, loše apsorpcije hrane (npr. celijakija) i povećane potrebe za folatnom kiselinom tijekom trudnoće i u drugih određenih vrsta anemija (kronično hemolitično stanje).
- Prevenciju 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 (npr. fenitoin, fenobarbital i primidon) ili druge takozvane „antagoniste folatne kiseline“.
- Prevenciju nedostatka folatne kiseline u bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje epilepsije (npr. fenitoin, fenobarbital i primidon) ili druge takozvane „antagoniste folatne kiseline“.

Kako djeluje Folbella?

Folbella sadrži djelatnu tvar folatnu kiselinu koja pripada vitaminima B skupine i od središnje je važnosti za metabolizam svih živih stanica. Neophodan je za normalan rast stanica i normalnu diobu stanica, npr. za normalno stvaranje crvenih krvnih stanica.

U zdravih osoba, folatna kiselina se s hranom apsorbira u dovoljnim količinama.

Kako se primjenjuje Folbella?

Tableta se uzima kroz usta s dovoljno tekućine, neovisno o jelu.

Preporučena doza je jedna do 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 Folbella?

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 Folbella?

Kao i svi drugi lijekovi, Folbella 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 Folbella odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima sa 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 primjenom u medicini.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Folbella odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Folbella veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Folbella?

Kako bi se osiguralo da se Folbella 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 Folbella, 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 Folbella

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Folbella 5 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. prosinca 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Folbella, 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 ožujku 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

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

Datum: Ožujak 2020.

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 Folbella 5 mg tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 16. prosinca 2019. godine.

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

Koristi se i kao prevencija kod žene s visokim rizikom od rođenja djeteta s defektom neuralne cijevi, uključujući one koje već imaju djecu s defektom neuralne cijevi ili one žene koje su izložene lijekovima s poznatim suprimirajućim djelovanjem na folatnu kiselinu (npr. antiepileptici) te kao prevencija nedostatka folatne kiseline uzrokovane primjenom antiepileptika (npr. fenitoina, fenobarbitala i primidona) ili antagonista folatne kiseline.

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

Folatna kiselina je dio koenzima uključenih u određene transmetilacijske procese, uključujući sintezu deoksiribonukleinske kiseline i ribonukleinske kiseline.

Folatna kiselina pripada vitaminima B skupine i neophodna je za normalno stvaranje i sazrijevanje crvenih krvnih stanica. Nedostatak folatne kiseline je jedan od uzroka megaloblastične anemije. Nedostatak folatne kiseline u trudnica može dovesti do defekta neuralne cijevi djeteta.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Folbella 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 (eng. *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

Folbella tablete su pakirane u PVC/PVdC/PVC-aluminijskom blisteru, u kutiji. Jedna kutija sadrži 20, 30 ili 100 tableta.

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

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar folatna kiselina hidrat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Folatna kiselina hidrat je žućkasti do narančasti kristalnirašak. Tvar je gotovo netopljiva u vodi i većini organskih otapala. Otapa se u razrijeđenim kiselim i alkalnim otopinama. Folatna kiselina je lako topljiva u otopinama alkalnih hidroksida i karbonata.

Folatna kiselina ima jedan asimetrični C atom koji potječe od L-glutamatne kiseline iz ranijih koraka sinteze. Obzirom na uvjete sinteze folatne kiseline nije moguće dobivanje racemata.

Za djelatnu tvar korištena je procedura Ph. Eur. Ovjernicom. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ph. Eur. 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 CEP.

Dostavljen je zahtjev kakvoće djelatne tvari folatna kiselina hidrata proizvođača lijeka.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom.

Dodatno je postavljen zahtjev za mikrobiološkom kakvoćom, uz propisanu učestalost ispitivanja, s granicom u skladu s Ph. Eur. te zahtjev za veličinom čestica.

Navedeno je da se kakvoća folatne kiseline hidrata rutinski provjerava metodama postavljenima u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom za folatnu kiselinu odnosno dostavljenom važećom Ph. Eur. Ovjernicom, odnosno općim propisima Ph. Eur. Dodatan parametar veličina čestica se određuje interno razvijenom validiranom metodom.

Dostavljena su 3 certifikata analize djelatne tvari proizvođača lijeka. Rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 3 godina uz čuvanje u propisanom spremniku pod propisanim uvjetima.

II.3 Lijek

Folbella tablete su žute ili žuto-narančaste prošarane, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani promjera $7,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ i debljine $3,1 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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

Proizvođač lijeka već dugi niz godina proizvodi kapsule s folatnom kiselinom koje sadrže dvije različite male tablete, jedna s produljenim oslobađanjem koja ne sadrži folatnu kiselinu, i druga s neposrednim oslobađanjem koja sadrži folatnu kiselinu. Formulacija s folatnom kiselinom u sastavu kapsule je poslužila kao temelj za razvoj predmetne formulacije.

Razvoj formulacije odgovarajuće je opisan.

Proizvodni postupak je jednostavan, a uključuje postupak direktnog komprimiranja. Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Sve pomoćne tvari u skladu su sa važećim Ph. Eur. monografijama te je opisana uloga svake pomoćne tvari u lijeku.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje serije lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka proizvođača lijeka uz navod koji parametri se prate tijekom ispitivanja stabilnosti.

Zahtjevi su u skladu s Ph. Eur. i smjernicom ICH Q6A.

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

Dostavljeni su podaci ispitivanja stabilnosti do 24 mjeseca pri $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ RV, $30^{\circ}\text{C}/65\%$ RV i pri $30^{\circ}\text{C}/75\%$ RV te do 6 mjeseci pri $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RV za tri serije lijeka. Rezultati u dugoročnim uvjetima i na među-uvjetu su svi unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem dostavljenih podataka prihvaćen je rok valjanosti od 3 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Folbella je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Djelatna tvar, folatna kiselina, poznate je djelotvornosti i sigurnosti primjene te joj je utvrđena dugotrajna medicinska primjena, najmanje deset godina.

III.2 Farmakologija

Folatna kiselina ili vitamin B9 pripada skupini B vitamina.

Dostavljena je opsežna literatura u kojoj je primarna farmakologija folatne kiseline detaljno opisana. Stručnjak za nekliničku dokumentaciju se u izvješću osvrnuo na brojne studije provedene *in vitro* i *in vivo* na životinjama kako bi se utvrdio učinak na organizam kod manjka folata te vezano za utjecaj na razvoj hiperhomocisteinemije te utjecaj na trudnoću. Također, opisano je i šest studija u kojima je proučavan utjecaj fenitoina na metabolizam folatne kiseline.

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 ukazuju na dualni učinak folatne kiseline te na mogućnost utjecaja primjene folatne kiseline na razvoj već postojeće maligne bolesti ili tumora.

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 studiju o utjecaju na okoliš.

Navedeno je ocijenjeno kao prihvatljivo.

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 što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu.

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 Folbella.

IV.3 Farmakodinamika

Podnositelj zahtjeva nije dostavio ispitivanja farmakodinamike što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Farmakodinamički profil opisan 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. Uključen je u neke amino-acidne konverzije. 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 Folbella.

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.

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) i povećanog iskorištavanja kao npr. u trudnoći i kroničnim hemolitičkim stanjima. Kao profilaksa za žene s visokim rizikom od rođenja djeteta s defektom neuralne cijevi, uključujući one koje već imaju djecu s defektom neuralne cijevi ili one žene koje su izložene lijekovima s poznatim suprimirajućim djelovanjem na folatnu kiselinu (npr. antiepileptici) te kod nedostatka folatne kiseline uzrokovane primjenom antiepileptika (npr. fenitoina, fenobarbitala i primidona) ili antagonista folatne kiseline.

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

Dostavljeni podaci potkrjepljuju predložene indikacije, preporučeno doziranje i duljinu primjene lijeka Folbella.

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 te podaci o ostalim aspektima sigurnosti primjene lijeka. Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; u slučaju nedijagnosticirane megaloblastična anemija (uključujući onu koja se javlja u djetinjstvu, pernicioznu anemiju ili makrocitnu anemiju nepoznate etiologije), osim ako se može isključiti nedostatak vitamina B₁₂; te u slučaju 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 imunološkog sustava, probavnog sustava te poremećajima kože i potkožnog tkiva.

Podnositelj je izvješćem stručnjaka i dokumentacijom potkrijepio prijedlog tekstova informacija o sigurnosti primjene te dao objašnjenje za nepostojanje podataka o posebnim populacijama.

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 Folbella.

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 hrvatskom 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, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Folbella 5 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Odnos koristi i rizika primjene lijeka Folbella 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 Folbella 5 mg tablete 16. prosinca 2019. godine.