

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina naftifinklorid

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Fungisol sprej za kožu, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Fungisol sprej za kožu i za što se koristi?

Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina je hibridni generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Exoderil 10 mg/ml otopina za kožu koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalnu primjenu na površini kože. Fungisol sprej i Exoderil ne mogu se izravno usporediti određivanjem njihove koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Fungisol sprej za kožu djeluje antimikotički na kožne gljivice, kvasnice, plijesni i druge gljivice. Koristi se u odraslih osoba za liječenje gljivičnih infekcija kože stopala, pogotovo kože između prstiju i na tabanima (praćene crvenilom, ljuštenjem i oteklinom ili pojavom svrbeža i mjehurića).

Kako djeluje Fungisol sprej za kožu?

Sprej je namijenjen za liječenje gljivičnih infekcija na koži stopala, a sadrži djelatnu tvar naftifinklorid. Naftifinklorid djeluje tako da uzrokuje poremetnju u sintezi stanične membrane gljivica.

Kako se primjenjuje Fungisol sprej za kožu?

Fungisol je sprej za kožu, otopina namijenjena je za primjenu na kožu stopala. Sprej treba nanijeti jedanput na dan na očišćeni i pažljivo osušeni bolesni dio kože i okolnu površinu. Na oboljelo i okolno područje kože potrebno je nanijeti dovoljno spreja za kožu, otopine da bi bilo potpuno vlažno te nakon nanošenja pričekati da se koža posuši.

Fungisol sprej za kožu, otopina ne smije se razrjeđivati ili miješati s drugim pripravcima za primjenu na koži.

Kod liječenja kožnih gljivičnih infekcija, važno je nastaviti liječenje najmanje 2 tjedna nakon nestanka svih znakova bolesti, čak i slučaju brzog poboljšanja simptoma (svrbeža, žarenja i sl.) kako bi se održao dugotrajni učinak liječenja.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Fungisol spreja za kožu?

Budući da je Fungisol otopina koja se primjenjuje na površini kože, njen jednak farmaceutski sastav s referentnim lijekom smatra se dovoljnim dokazom terapijske ekvivalentnosti referentnom lijeku Exoderil otopina za kožu. Koristi i rizici primjene ovog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost primjene i djelotvornost.

Koje su moguće nuspojave Fungisol spreja za kožu?

Budući da je Fungisol sprej za kožu hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Fungisol sprej za kožu može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Fungisol sprej za kožu odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Fungisol sprej za kožu odgovarajuće farmaceutske kakvoće i farmaceutski ekvivalentna referentnom lijeku Exoderil otopina za kožu. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene Fungisol spreja za kožu 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 Fungisol spreja za kožu?

Kako bi se osiguralo da se Fungisol sprej za kožu 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 Fungisol, 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 Fungisol spreju za kožu

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina u promet u Republici Hrvatskoj izdano je 23. studenoga 2018. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Fungisol 10 mg/ml otopina za kožu.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina, 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 siječnju 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina
(naftifinklorid)**

Datum: Siječanj 2019.

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 Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 23. studenog 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran u odraslih za liječenje gljivičnih infekcija kože stopala. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvari u lijeku Fungisol sprej za kožu je naftifinklorid. Fungicidna aktivnost naftifinklorida temelji se na inhibiciji skvalen epoksidaze, odgovorne za sintezu ergosterola, što uzrokuje poremetnju u sintezi stanične membrane gljivica.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka Exoderil 10 mg/ml otopina za kožu, nositelja odobrenja Sandoz GmbH, koji je prvi puta odobren 1997. godine u Republici Češkoj.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Lijek Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina pakiran je u aluminijski spremnik pod tlakom s mikrodifuznim raspršivačem i zaštitnim zatvaračem, u kutiji. Dostupno je pakiranje od 50 ml otopine u bočici.

1 ml otopine sadrži 10 mg naftifinklorida.

Pomoćne tvari u lijeku su etanol 96%-tni, pročišćena voda i propilenglikol.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar naftifinklorid nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Naftifinklorid je bijeli do skoro bijeli kristalinični prašak, topljiv u metanolu, djelomično topljiv u acetonu, slabo topljiv u vodi, netopljiv u heksanu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za naftifinklorid obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je propisano određivanje ostalih otapala etanola i toluena.

Priloženi su certifikati analize za tri serije djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija naftifinklorida. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 60 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Fungisol sprej za kožu, otopina je bistra, bezbojna do blago žuta otopina opremljena u aluminijski spremnik pod tlakom ("bag-on-valve" (BOV) sustav), s mikrodifuznim raspršivačem i zaštitnim zatvaračem.

Cilj razvoja formulacije lijeka Fungisol 10 mg/ml otopina za kožu, koji je prethodno odobren i na koji se ovaj Fungisol sprej poziva prilikom podnošenja zahtjeva za proširenjem odobrenja, bio je razviti stabilnu formulaciju u obliku otopine za kožu koja sadrži 10 mg naftifinklorida u 1 ml otopine (što odgovara referentnom lijeku odobrenom u EU: Exoderilu). Nakon toga, proizvođač je usmjerio razvoj iste formulacije lijeka na opremanje u drugačiji primarni spremnik u odnosu na ranije odobreno (ranije odobrena Fungisol 10 mg/ml otopina za kožu opremljena u staklenu bočicu).

Podnositelj zahtjeva naveo je lijek *Suadian 10 mg/ml cutaneous solution*, Giuliani S.p.a., Italija kao dodatan lijek u razvoju za razvoj spremnika i doziranja.

Provedeno je ispitivanje sa sustavom koji ima pumpicu raspršivača, za što se navodi da je najbolji aplikacijski sustav kad su u pitanju kožne infekcije. Temeljem provedenog istraživanja, zaključeno je kako opremanje lijeka u BOV spremnik osigurava optimalnu primjenu lijeka.

Kvalitativni sastav lijeka identičan je sastavu referentnog lijeka. Dostavljeni su odgovarajući podaci o sastavu i farmaceutskom razvoju lijeka, uključujući rezultate ispitivanja fizikalno-kemijskih svojstava ispitivanog i referentnog lijeka te je potvrđena farmaceutska ekvivalencija ispitivanog u odnosu na referentni lijek.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Tijekom validacije proizvodnog postupka izdvojeni su svi kritični koraci u proizvodnji te su na osnovu dobivenih rezultata odabrani i postavljeni odgovarajući parametri procesne kontrole koji osiguravaju ponovljivost proizvodnog postupka i odgovarajuću kakvoću/homogenost otopine lijeka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti kojima su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Parametri ispitivanja i predložene granice postavljene su sukladno važećoj Ph. Eur. monografiji za nesterilne farmaceutske pripravke namijenjene za kožu. Sve analitičke metode su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su certifikati analize za dvije serije lijeka proizvodne veličine. Svi priloženi rezultati ispitivanja na obje ispitane serije lijeka su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti (uključujući i fotostabilnost) je provedeno u skladu s odgovarajućim ICH smjernicama.

Za sve serije korištene u ispitivanju stabilnosti priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja koji su unutar zahtjeva kakvoće u roku valjanosti za obje serije lijeka i bez velikih razlika tijekom čitavog perioda ispitivanja, prihvaća se rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci (u skladu sa smjernicom ICH Q1E), bez posebnih uvjeta čuvanja.

Nakon prvog otvaranja lijek se može koristiti do isteka naznačenog roka valjanosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Fungisol sprej za kožu je hibridni generički lijek referentnog lijeka Exoderil otopina za kožu. Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva naftifinklorida su dobro poznata. S obzirom da je djelatna tvar u kliničkoj upotrebi više od 30 godina, dodatna neklinička ispitivanja koja bi potvrdila nepostojanje rizika za ljude nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

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

S obzirom da se radi o hibridnom generičkom lijeku, pretpostavlja se kako stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja naftifinklorida i njegovu koncentraciju u okolišu. Sukladno navedenom, dodatna procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Sukladno smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) za lijekove koji se primjenjuju i djeluju lokalno nije potrebno provesti klinička ispitivanja bioekvivalencije ili terapijske ekvivalencije u slučaju da su ispitivani i referentni lijek ista vrsta otopine (vodena ili uljna) i sadrže istu količinu djelatne tvari. Sukladno smjernici *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents* (CPMP/EWP/239/95), na temelju dostavljenih podataka može se zaključiti da su fizikalno-kemijska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka slična te da su lijekovi farmaceutski ekvivalentni što u ovom slučaju podrazumijeva da su i terapijski ekvivalentni.

U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije proveo nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Pregled kliničkih podataka oslanja se na objavljene znanstvene literaturne podatke o farmakologiji, kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti primjene drugih lijekova u obliku otopine za kožu s 10 mg/g naftifinklorida u liječenju gljivičnih infekcija kože stopala.

Iako je nositelj odobrenja predložio da lijek Fungisol sprej za kožu bude indiciran za liječenje gljivičnih infekcija stopala i noktiju, ocjenom dokumentacije utvrđeno je da je lijek indiciran samo za liječenje gljivičnih infekcija stopala.

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.

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 Fungisol sprej za kožu.

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 Naftifinklorid JGL 10 mg/ml otopina za kožu, koje je prihvaćeno od strane HALMED-a u postupku davanja odobrenja za navedeni lijek.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka Exoderil 10 mg/ml otopina za kožu čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Fungisol sprej za kožu, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („*line extension*“) lijeka Fungisol 10 mg/ml otopina za kožu.

S obzirom da se Fungisol sprej za kožu primjenjuje i djeluje lokalno, a sadrži istu djelatnu tvar u istoj vrsti otopine i u istoj koncentraciji kao referentni lijek, s lijekom nije bilo potrebno provesti nova klinička ispitivanja. Ustanovljeno je kako su farmaceutski sastav i dobiveni rezultati iz razvoja lijeka usporedivi s referentnim lijekom, uključujući fizikalno-kemijska svojstva bitna za utvrđivanje farmaceutske ekvivalencije te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

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 ocjene dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fungisol 10 mg/ml sprej za kožu, otopina 23. studenoga 2018. godine.