

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Phytocyst oralne kapi, otopina (tekući ekstrakt iz mješavine zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice)

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

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

Što je Phytocyst i za što se koristi?

Phytocyst je tradicionalni biljni lijek koji se primjenjuje u odraslih i adolescenata za povećanje količine mokraće, kako bi se postiglo ispiranje mokraćnih puteva u svrhu potpornog liječenja blažih urinarnih tegoba u donjim mokraćnim putevima.

Phytocyst oralne kapi, otopina je tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu iz dugotrajne uporabe.

Kako djeluje Phytocyst?

Mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat.

Kako se primjenjuje Phytocyst?

Preporučena doza za odrasle je 20-30 kapi 3 puta dnevno (ujutro, poslijepodne i navečer). Phytocyst oralne kapi, otopinu je potrebno uzeti s dovoljno tekućine.

30 kapi lijeka odgovara 1,3 ml otopine.

Phytocyst oralne kapi, otopina se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Lijek se ne smije uzimati duže od 2 tjedna bez savjetovanja s liječnikom.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Phytocyst?

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 Phytocyst?

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 Phytocyst odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o dokazu tradicionalne primjene različitih pripravaka zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice tijekom razdoblja duljeg od 30 godina u Europi, čime se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost primjene lijekova koji sadrže ekstrakt iz mješavine zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice u različitim farmaceutskim oblicima, za povećanje količine mokraće, kako bi se postiglo ispiranje mokraćnih puteva u svrhu potpornog liječenja blažih urinarnih tegoba u donjim mokraćnim putevima, u odraslih osoba.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Phytocyst odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Phytocyst 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 Phytocyst?

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 Phytocyst

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Phytocyst oralne kapi, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 25. svibnja 2022. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Phytocyst, 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 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Phytocyst oralne kapi, otopina

**(tekući ekstrakt iz mješavine zlatničine zeleni,
zeleni guščarskog petoprsta
i zeleni poljske preslice)**

Datum: Lipanj 2022.

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 Phytocyst oralne kapi, otopina, nositelja odobrenja Marti Farm d.o.o., Hrvatska, dana 25. svibnja 2022. godine.

Ovaj tradicionalni biljni lijek indiciran je u odraslih i adolescenata za povećanje količine mokraće, kako bi se postiglo ispiranje mokraćnih puteva u svrhu potpornog liječenja blažih urinarnih tegoba u donjim mokraćnim putevima.

Mehanizam djelovanja nije poznat.

Phytocyst je tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu iz dugotrajne uporabe.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Phytocyst oralne kapi, otopina dano je na temelju članka 63. Zakona o lijekovima (76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima koji dokazuju tradicionalnu primjenu zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zelen poljske preslice, što je u skladu s člankom 63. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Phytocyst su oralne kapi, otopina.

10 ml (= 9,5 g) Phytocyst oralnih kapi, otopine sadrži:

7,9 ml tekućeg ekstrakta (1 : 1,5 – 2,1) iz mješavine *Solidago gigantea* Ait. i/ili *Solidago canadensis* L., herba (zlatničina zelen), *Potentilla anserina* L., herba (zelen guščarskog petoprsta) i *Equisetum arvense* L., herba (zelen poljske preslice) (4,2 : 1,4 : 1).

Ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V.

30 kapi odgovaraju količini od 1,3 ml otopine.

20 ml, 50 ml ili 100 ml otopine nalazi se u smeđoj staklenoj bočici (tip III) s plastičnom (LDPE) kapaljkom i plastičnim (PP) navojnim zatvaračem, u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su etanol 96% (V/V) i pročišćena voda.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je tekući ekstrakt mješavine biljnih droga zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice.

Za djelatnu tvar dostavljena je cjelovita dokumentacija proizvođača lijeka koji je ujedno i proizvođač djelatne tvari.

Kakvoća biljnih droga zlatničine zeleni i zeleni poljske preslice propisana je prema pripadnim Ph. Eur. monografijama, dok je kakvoća zeleni guščarskog petoprsta propisana prema DAC monografiji.

Dostavljeni su dostatni podaci o dobavljačima biljnih droga te o uvjetima uzgoja, sakupljanja, sušenja, čuvanja i transporta prema GACP smjernici.

Djelatna tvar se proizvodi postupkom ekstrakcije predmetnih biljnih droga uz korištenje ekstrakcijskog otapala etanola 50 % V/V. Omjer biljnih droga i dobivenog ekstrakta je (1 : 1,5 – 2,1).

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

Zahtjev kakvoće djelatne tvari sadrži parametre u skladu s Europskom farmakopejom i smjernicama za biljne lijekove. Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji. Priloženi rezultati analize proizvođača lijeka za više serija djelatne tvari su u skladu sa zahtjevima kakvoće.

Biljne droge se opremaju u papirnate, tekstilne ili plastične vreće. Tekući ekstrakti se do proizvodnje lijeka čuvaju u spremnicima od nehrđajućeg čelika i primjenjuju odmah nakon proizvodnje.

II.3 Lijek

Phytocyst oralne kapi, otopina su bistra smeđa tekućina.

Formulacija lijeka je otopina koja se primjenjuje u obliku oralnih kapi. Pomoćne tvari etanol 96 % i pročišćena voda se uobičajeno koriste u tradicionalnim biljnim lijekovima te odgovaraju Ph. Eur. zahtjevima.

Lijek se proizvodi standardnim postupkom proizvodnje tekućih biljnih lijekova. Proizvodni postupak lijeka je prikladno opisan uz prateći dijagram tijeka. Priložen je protokol validacije proizvodnog postupka lijeka.

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

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

Provedeno je ispitivanje stabilnosti u dugoročnim, srednjoročnim i ubrzanim uvjetima na dvije serije lijeka opremljene u komercijalno pakiranje u skladu sa ICH smjernicama. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, te rok valjanosti u primjeni od 3 mjeseca.

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi nižoj od 25°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Phytocyst je tradicionalni biljni lijek koji sadrži tekući ekstrakt mješavine biljnih droga zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice. Tradicionalna primjena predmetne kombinacije biljnih ekstrakata potkrijepljena je podacima o podudarnom lijeku (*Solidagoren® Liquid*) koji se nalazi od 1953. godine na njemačkom tržištu.

Za zelen poljske preslice usvojena je EU monografija. Za zelen guščarskog petoprsta i za kombinaciju sve tri djelatne tvari nije usvojena EU monografija. Njemačka Agencija (BfArM) usvojila je monografiju za kombinaciju sve tri djelatne tvari.

III.2 Farmakologija

Obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku nije potrebno dostaviti podatke o ispitivanjima farmakodinamike, a zbog kompleksnog sastava takva ispitivanja bi bilo vrlo teško provesti. U dostavljenom izvješću stručnjaka navedeni su dostupni ograničeni podaci o farmakodinamičkim svojstvima. Temeljem podataka iz literature o pretkliničkim ispitivanjima može im se pripisati spazmolitičko, diuretičko i protuupalno djelovanje.

III.3 Farmakokinetika

S obzirom na kompleksnost sastava predmetnog lijeka i općenito biljnih lijekova, ispitivanja farmakokinetike nije u potpunosti moguće provesti, odnosno uzevši u obzir broj sastavnica bilo bi ih jako teško provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu (tradicionalni biljni lijek) nije ih niti potrebno provesti.

Kao potporna dokumentacija dostavljena su oskudna ispitivanja provedena sa pojedinim biljnim pripravcima čije biljne droge su sastavnice ekstrakta predmetnog lijeka (zlatnica i poljska preslica).

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja akutne toksičnosti sa ekstraktima sadržanim u predmetnom lijeku nisu provedena. Dostupni su samo ograničeni literaturni podaci o ispitivanjima sa različitim pripravcima pojedinih biljnih droga ili njihovih sastavnica.

Toksičnost ponovljene doze

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost

Provedeno je ispitivanje mutagenosti (AMES test) na *S. Typhimurium* ovisnim o histidinu (*Salmonella typhimuricum* TA98, TA100, TA1535 i TA537) i na *E. coli* ovisnim o histidinu (*Escherichia coli* WP 2 uvrA) sa i bez metaboličke aktivacije. Rezultati nisu ukazivali na genotoksičnost.

Dodatno, neklinički stručnjak u dostavljenoj dokumentaciji navodi da pretragom literature, s obzirom na poznate sastavnice biljnih vrsta sadržanih u predmetnom lijeku, nisu pronađene informacije koje bi ukazivale na genotoksični ili mutageni potencijal lijeka.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja karcinogenog učinka cijelog ekstrakta koji čini djelatnu tvar lijeka niti zasebnih sastavnica. Dosadašnja primjena lijeka i sličnih lijekova ne ukazuje na karcinogeni potencijal. S obzirom na zakonsku osnovu lijeka i vremensko ograničenje primjene takva ispitivanja nije potrebno provesti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja. Lijek nije namijenjen za primjenu u trudnica i dojilja te se u informacijama o lijeku navodi da nema podataka o utjecaju na plodnost.

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

S obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku, dostavljena neklinička dokumentacija temeljena na literaturnim referencama je dostatna sukladno smjernici *Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products*. Dostavljeni neklinički podaci ocjenjeni su kao prihvatljivi.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Phytocyst 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 (*Solidagoren® Liquid*) nalazi od 1953. godine na njemačkom tržištu. Do 1993 g. je sadržavao dodatne biljne droge koje su izbačene iz formulacije. Predmetna formulacija je jednaka formulaciji koja se nalazi na tržištu od 1993. godine.

IV.2 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.

U dostavljenom izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji opisana su samo ograničena ispitivanja farmakokinetike pojedinih sastavnica.

IV.3 Farmakodinamika

S obzirom na opisane učinke biljnih droga čiji su ekstrakti sadržani u lijeku, zaključeno je da idu u prilog predloženoj indikaciji.

Zlatničina zelen se prema HMPC monografiji koristi za ispiranje mokraćnog sustava i povećanje odljeva urina kao pomoćni lijek u slučaju manjih komplikacija koje utječu na mokraćni sustav.

Zelen guščarskog petoprsta se koristi kod lagane dismenoreje kao i za suportivno liječenje lakih, nespecifičnih, akutnih dispeptičnih simptoma.

Zelen poljske preslice se prema HMPC monografiji koristi za ispiranje mokraćnog sustava i povećanje odljeva mokraće kao pomoćni lijek u slučaju manjih komplikacija koje utječu na mokraćni sustav.

Dostavljeni su dostupni ograničeni podaci ispitivanja farmakodinamičkih svojstava pripravaka poljske preslice i zlatnice. Obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku, nije potrebno priložiti podatke o ispitivanjima farmakodinamike.

IV.4 Klinička djelotvornost i sigurnost

Zahtjev za lijek Phytocyst 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 djelotvornost i sigurnost dokazuje podacima o tradicionalnoj primjeni lijeka podudarnim proizvodima, odnosno lijekovima prethodnicima predmetnom lijeku od 1953. godine do danas.

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

S obzirom na to da predmetni lijek kao djelatnu tvar sadrži ekstrakt mješavine 3 biljne droge, a da monografije dostavljene u dokumentaciji ne opisuju takvu kombinaciju, kao ni usporedive ekstrakte zasebnih biljnih droga, dostavljeni podaci iz monografija imaju samo potpurnu ulogu u ocjeni opravdanosti primjene i sigurnosti.

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 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, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Phytocyst oralne kapi, otopina 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.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Phytocyst oralne kapi, otopina 25. svibnja 2022. godine.