

Javno poročilo o oceni

Znanstvena razprava

Menoforce tablete

suhi ekstrakt lista svežega žajblja (*Salvia officinalis* L.);

ekstrakcijsko topilo 68-odstotni (V/V) etanol

NP/HT/1209/001-002

Datum: 21. 11. 2022

To poročilo zrcali znanstveno razpravo za odobritev zdravila Menoforce tablete. Postopek odobritve je bil končan 27. 12. 2021. Za informacije o spremembah dovoljenja za promet glejte poglavje 'Posodobitev'.

I. UVOD

V zakonodajo o zdravilih so bile z Direktivo 2004/24/ES, ki je dopolnila Direktivo 2001/83/ES, uvedene posebne določbe za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Zanje je mogoč poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet.

Tradicionalna zdravila določata 52. člen Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19) in Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (Uradni list RS, št. 55/06 in 17/14 – ZZdr-2).

JAZMP je na podlagi pregleda podatkov o kakovosti, varnosti in tradicionalni uporabi, na podlagi katere je mogoče sklepati na verjetno učinkovitost zdravila Menoforce tablete, predlagatelju Farmedica d.o.o., Leskoškova 12, Ljubljana, izdala dovoljenje za promet s tem tradicionalnim zdravilom rastlinskega izvora.

Zdravilo Menoforce eni tableti ($\cong 425$ mg) vsebuje suhi ekstrakt, ki ustreza 795 - 1370 mg svežih listov žajblja (*Salvia officinalis* L.). Ekstrakcijsko topilo: 68-odstotni (V/V) etanol.

Namenjeno je za lajšanje čezmernega potenja, povezanega z vročinskimi navali v menopavzi, vključno z nočnim potenjem. Navedeno področje uporabe temelji izključno na dolgotrajnih izkušnjah. Priporočeno odmerjanje je 1 tableta dnevno.

Podatki o tem zdravilu so v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodilu za uporabo, ki sta javno dostopna v centralni bazi zdravil.

II. VIDIKI KAKOVOSTI

II.1 Uvod

Menoforce tablete so olivno-zelene do rumeno-rjave barve, rahlo pikčaste, podolgovate, z zaobljenimi robovi in rahlim aromatičnim vonjem ter premerom 7,8 mm. Kot zdravilno učinkovino vsebujejo suhi ekstrakt, ki ustreza 795 - 1370 mg svežih listov žajblja (*Salvia officinalis* L.), ekstrakcijsko topilo: 68-odstotni (V/V) etanol.

Pakirane so v vsebniku iz rjavega stekla (hidrolitične odpornosti tipa III v skladu s Ph. Eur.), ki je zatesnjen z aluminijasto folijo in zaprt z aluminijasto navojno zaporko s polietilensko oblogo. Stekleni vsebnik s 30 oziroma z 90 tabletami je pakiran v kartonski škatli.

Predložena so dokazila, da se na vseh mestih proizvodnje zdravilne učinkovine in zdravila upoštevajo načela dobre proizvodne prakse (GMP).

II.2 Zdravilna učinkovina

Vhodni material za zdravilno učinkovino so sveži listi žajblja (*Salvia officinalis* L.) iz družine ustnatic (*Lamiaceae*). Uporabljen žajbelj je gojen v skladu z dobro proizvodno in nabiralno prakso (GACP) za zdravilne rastline, ki se uporabljajo v zdravilih. Kakovost svežih listov žajblja ustreza lastni monografiji proizvajalca, ki temelji na monografiji Evropske farmakopeje (v nadaljevanju Ph. Eur.) za posušeni list žajblja (1370) in splošni monografiji Ph. Eur. 'Rastlinske droge'. Predloženi so tudi analizni izvidi, ki dokazujejo skladnost posušenih listov žajblja z monografijo Ph. Eur. za list žajblja (1370) in splošno monografijo 'Rastlinske droge'.

Zdravilna učinkovina je suhi ekstrakt, pridobljen s sušenjem tinkture svežih listov žajblja (1:17), ekstrakcijsko topilo 60-odstotni (m/m) etanol. Postopek izdelave, kontrola kakovosti in preverjanje stabilnosti učinkovine so skladni s smernico "Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" (EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev.2) in drugimi relevantnimi smernicami. Specifikacije učinkovine so ustrezne za kontrolo kakovosti in analizni podatki serij dokazujejo skladnost z njimi.

II.3 Zdravilo

Farmaceutski razvoj, proizvodnja, specifikacije, ovojnina in stabilnost zdravila

Razvoj zdravila je ustrezno opisan.

Kakovost uporabljenih pomožnih snovi ustreza Ph. Eur. oziroma ustreznim specifikacijam proizvajalca.

Izbira pomožnih snovi je utemeljena in njihova funkcija obrazložena.

Proizvodni postopek je konvencionalen in zadostno dokumentiran.

Specifikacije končnega izdelka ob sproščanju in specifikacije do konca izteka roka uporabnosti ter medprocesne kontrole pokrivajo vse temeljne vidike, ki jih zahtevajo monografija Ph. Eur. za tablete in relevantne smernice ICH/HMPC/CHMP. Poleg navedenega vključujejo tudi preverjanje vsebnosti alfa in beta tujona. Uporabljene analizne metode so ustrezno opisane in validirane. Rezultati analiznih izvidov serij potrjujejo skladnost s postavljenimi specifikacijami in ustrezno kakovost zdravila.

Predložena so dokazila, da so sestavine ovojnine skladne s Ph. Eur. ali zahtevami zakonodaje o stiku snovi z živili.

Stabilnostne študije so bile izvedene v skladu z relevantnimi ICH/CHMP smernicami. Rezultati dokazujejo stabilnost zdravila 36 mesecev v neodprti originalni obojnini, brez posebnih pogojev shranjevanja. Po

prvem odprtju je zdravilo uporabno še 4 mesece. Po odprtju je zdravilo treba shranjevati pri temperaturi med 16 °C in 25 °C.

II.4 Razprava o kemijskih, farmacevtskih in bioloških vidikih

Kakovost rastlinske snovi, priprava rastlinskega izvora in končnega izdelka, vključno z razvojem, proizvodnim procesom, nadzorom in stabilnostjo, so izčrpno opisani v dokumentaciji. Rezultati opravljenih testov kažejo na ustrezno in dosledno kakovost zdravila Menoforce tablete.

III: NEKLINIČNI VIDIKI

Menoforce je tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, kot je opredeljeno v 16a(1) členu Direktive 2001/83/EC in drugem odstavku 52. člena Zakona o zdravilih.

Predlagatelj je v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet predložil ustrezen pregled relevantne literature o nekliničnih podatkih za list žajblja, vključno s toksikologijo. Predložil je tudi strokovno poročilo o varnosti. Predložene informacije dokazujejo varno tradicionalno uporabo, v skladu s smernico EMEA/HMPC/32116/05.

Preskušanje genotoksičnosti je bilo opravljeno in rezultati so zadovoljivi. Amesov test ekstrakta listov žajblja je dal negativne rezultate genotoksičnosti. Tudi drugi objavljeni podatki kažejo, da je tveganje za genotoksičnost ali mutagenost zaradi uporabe ekstraktov žajblja zanemarljivo.

Preskusi reproduktivne toksičnosti in karcinogenosti zdravila Menoforce niso bili opravljeni, zato se uporaba zdravila med nosečnostjo in dojenjem odsvetuje.

Ocena tveganja za okolje v skladu s smernico CPMP/SWP/4447/00 ni potrebna za zdravila rastlinskega izvora.

IV: KLINIČNI VIDIKI

IV.1 Klinična učinkovitost

Poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet s tradicionalnim zdravilom rastlinskega izvora ne zahteva kliničnih podatkov o učinkovitosti, temveč bibliografske ali strokovne dokaze, ki dokazujejo, da je bilo zadevno ali drugo ustrezno zdravilo v medicinski uporabi v obdobju najmanj 30 let, vključno z najmanj 15 leti znotraj Evropske unije.

Predlagatelj je predlagal naslednjo terapevtsko indikacijo: » Menoforce je tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za lajšanje čezmernega potenja, povezanega z vročinskimi navali v menopavzi, vključno z nočnim potenjem. Navedeno področje uporabe temelji izključno na dolgotrajnih izkušnjah.«

Predlagano odmerjanje, način in trajanje uporabe:

“*Odmerjanje*

Odrasli (starejši od 18 let): 1 tableta dnevno. Pediatrična populacija Zdravilo ni namenjeno mlajšim od 18 let.

“*Način uporabe*

Za peroralno uporabo. Tableta se vzame z manjšo količino vode, neodvisno od obrokov hrane.

“*Trajanje uporabe*

Če se znaki bolezni ne izboljšajo v 6 tednih, je potreben posvet z zdravnikom.”

Indikacija in odmerjanje sta podprti z dokazili o tradicionalni uporabi več kot 30 let in z EU monografijo za list žajblja (EMA/HMPC/277152/2015).

IV.2 Klinična varnost

Predlagatelj je predložil bibliografski pregled podatkov o varnostni, skupaj s strokovnim poročilom.

Uporaba zdravila Menoforce ni primerna pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Če se simptomi med uporabo zdravila Menoforce poslabšajo ali se ne izboljšajo v 6 tednih, je potreben posvetovati z zdravnikom. Ustreznih podatkov o daljši uporabi ni.

Uporabi zdravila Menoforce se morajo izogibati osebe, ki so preobčutljive na pripravke iz žajblja ali druge rastline iz družine ustnatic (*Lamiaceae*) ali katero koli drugo sestavino zdravila.

Uporaba zdravila Menoforce se zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti odsvetuje med nosečnostjo in dojenjem.

Zdravilo Menoforce vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Študij medsebojnega delovanja zdravila Menoforce z drugimi zdravili niso izvedli.

Ni bilo opravljenih študij o vplivu zdravila Menoforce na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar tega vpliva ni pričakovati.

Neželeni učinki zdravila Menoforce niso znani, treba pa je biti pozoren na kakršenkoli domneven neželen učinek tega tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora in o njem poročati.

Pri uporabi eteričnega olja žajblja, ki ustreza 15 g žajbljevih listov, so poročali o pojavu vročine, tahikardije, vrtoglavice in epileptičnih napadov. Zdravilo Menoforce vsebuje le sledove eteričnega olja žajblja in do sedaj ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Kontrolirana je tudi vsebnost alfa in beta tujona, ki

dokazuje, da je v dnevnem odmerku (1 tableti) največ 8,9 µg in s tem približno 1/700 dovoljene dnevne količine vnosa tujona.

Podatki o varnosti so skladni z EU monografijo za list žajblja (EMA/HMPC/277152/2015) in dokazujejo, da je zdravilo neškodljivo v navedenih pogojih uporabe.

IV.3 Farmakovigilanca

Zahteve za poročanje o domnevnih neželenih učinkih in druge zahteve farmakovigilance veljajo tudi za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora po izdaji dovoljenja za promet je pomembno, ker omogoča stalno spremljanje varnosti tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora.

V. POSVETOVANJE Z UPORABNIKI

Navodilo za uporabo je bilo ovrednoteno glede berljivosti v skladu z zahtevami členov 59(3) in 61(1) Direktive 2001/83/ES.

Rezultati kažejo, da navodilo za uporabo izpolnjuje merila berljivosti, kot so določena v Smernici o berljivosti ovojnine in navodil za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini.

VI. ZAKLJUČEK

Zahteve za ustrezno kakovost zdravila so natančno opredeljene in nadzorovane. Predložena dokumentacija z dokazili zagotavlja ustrezno in dosledno kakovost zdravila Menoforce tablete. Na podlagi predložene dokumentacije je mogoče ugotoviti, da so podatki o tradicionalni uporabi zdravila Menoforce tablete zadostni, da je dokazano, da je zdravilo v predlaganih pogojih uporabe varno, farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila pa so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj.

Zato je JAZMP izdala dovoljenje za promet s tradicionalnim zdravilom rastlinskega izvora Menoforce tablete.

VII. POSODOBITEV