

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2019 m. sausio 16 d. įsakymu Nr. (1.4)1A-88

NACIONALINĖ PROCEDŪRA

VAISTINIO PREPARATO REGISTRACIJOS VERTINIMO PROTOKOLAS

Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės
Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės

Nitrofurantoinas

Registruotojas (pavadinimas ir adresas)	Sanus24 MB Maironiškių 46a LT-48181 Kaunas Lietuva
Gamintojas (-ai), atsakingas (-i) už serijų išleidimą EEE (pavadinimas ir adresas)	Meiji Pharma Spain S.A. Avda de Madrid, 94 28802 Alcalà de Henares, Madridas Ispanija
Pakuočių rūšys ir dydžiai	Lizdinė plokštelė N10, N20 Buteliukas N20
Paraiškos tipas (pagal Direktyvos 20001/83/EB str.)	10.1 str. (generinis)

2. KOKYBĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

2.2. ĮŽANGA

Vaistinis preparatas Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės ir Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis). Referencinis vaistinis preparatas Europoje – Macrochantin 100 mg kietosios kapsulės (Amdipharm Limited, Malta). Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti su referenciniu vaistiniu preparatu Nitrofurantoin 100 mg kietosios kapsulės (Mercury Pharmaceuticals Ltd., Jungtinė Karalystė). Lietuvoje Nacionalinės registracijos metu registruotas vaistinis preparatas Uvamin retard 100 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (registruotas 2009-04-24 pagal pripažinto medicininio vartojimo paraišką, registruotojas Teva B.V., Nyderlandai) ir Decentralizuotos procedūros metu registruotas vaistinis preparatas Magromag 100 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės (registruotas 2023-06-08 pagal generinę paraišką, registruotojas Olpha AS, Latvija)

Vaistinis preparatas siūlomas registruoti suaugusiųjų žmonių, vaikų ir vyresnių kaip 3 mėnesių kūdikių ūminių ar pasikartojančių nekomplikuotų apatinių šlapimo takų infekcinių ligų ar pielito (tiek spontaninio, tiek po chirurginių procedūrų) gydymui ir profilaktikai.

2.3. VEIKIOJI MEDŽIAGA (BENDROJO TECHNINIO DOKUMENTO (TOLIAU – CTD) 3.2S) -

2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)

S.1.1. Nomenklatūra

Bendrasis pavadinimas

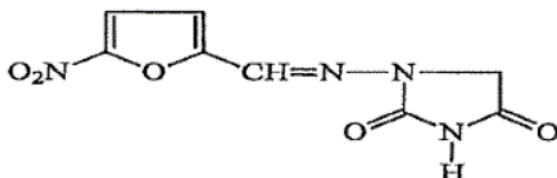
Nitrofurantoinas

Cheminis pavadinimas

1-[(5-nitro-2-furanil)metilen]amino]2,4-imidazolidinedionas

CAS: 67-20-9

S.1.2. Struktūra



Molekulinė formulė – C₈H₆N₄O₅

Santykinė molekulinė masė – 238,16

S.1.3. Bendrosios savybės

Išvaizda: geltoni kristaliniai milteliai

Tirpumas: labai mažai tirpsta vandenyje ir etanolyje, tirpsta acetone ir dimetilformamide.

Lydymosi temperatūra -270°C - 272°C

pKa - 7,2

2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Duomenys pateikti

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas dėl veikliosios medžiagos gamintojo atitikimo GGP reikalavimams pateiktas.

S.2.2 Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas

S.2.3 Medžiagų kontrolė

S.2.4 Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

S.2.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

S.2.6 Gamybos proceso raida

2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų patvirtinimas

S.3.2. Priemaišos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Veikliosios medžiagos specifikacija pateikta. Veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo makrokristalinio nitrofurantoino specifikacija atitinka Europos farmakopėjos ir makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai reikalavimus

S.4.2. Analizės metodikos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

Papildomų parametrų analizei gatavo produkto gamintojas naudoja veikliosios medžiagos gamintojo validuotus metodus.

S.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.4.4. Gamybos serijos analizės

Byloje pateikti veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo serijų analizės sertifikatai. Visi tirti kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.5. Pamatiniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

Informacija apie gatavo produkto gamintojo naudojamus standartus pateikta. Standartų kokybė tinkama.

2.3.6. Talpyklės uždarymo sistema (3.2.S.6)

Talpyklė įteisinta kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikate, todėl duomenų pateikti nėra būtina. Šią informaciją įvertino EDQM

2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)

S.7.1. Stabilumo santrauka ir išvados

S.7.2. Stabilumo protokolas ir išipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą

S.7.3. Stabilumo duomenys

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.4. GATAVAS VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)

2.4.1. Vaistinio preparato aprašymas ir sudėtis (CTD 3.2.P.1)

Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės 17-18 mm ilgio, 2 dydžio (14 x 6 mm) kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas nepermatomas dangtelis su raudonos spalvos žyma „NF 50“ ir baltas nepermatomas korpusas su raudonos spalvos žyma „NF 50“ bei 360 laipsnių raudona juosta ant dangtelio ir korpuso; kapsulėje yra šviesiai geltonos arba geltonos spalvos granuliuotų miltelių

Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės 17-18 mm ilgio, 2 dydžio (14 x 6 mm) kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas nepermatomas dangtelis su juodos spalvos žyma „NF 100“ ir baltas nepermatomas korpusas su juodos spalvos žyma „NF 100“ bei 360 laipsnių juoda juosta ant dangtelio ir korpuso; kapsulėje yra šviesiai geltonos arba geltonos spalvos granuluotų miltelių.

Vaistinio preparato sudėtis:

- Veiklioji medžiaga yra nitrofurantoinas. Vienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg makrokristalinio nitrofurantoino arba 100 mg makrokristalinio nitrofurantoino.
- Pagalbinės medžiagos yra:

kapsulės turinys: laktozė monohidratas, talkas ir kukurūzų krakmolos;

kapsulės dangtelis ir korpusas: titano dioksidas (E171), želatina, natrio laurilsulfatas, išgrynintas vanduo; *spausdinimo rašalas (50 mg):* šelakas (E904), etanolis (E1510), izopropilo alkoholis, butilo alkoholis, propilenglikolis (E1520), amoniako koncentruotas tirpalas (E527), raudonasis geležies oksidas (E172); *spausdinimo rašalas (100 mg):* šelakas (E904), etanolis (E1510), izopropilo alkoholis, butilo alkoholis, propilenglikolis (E1520), amoniako koncentruotas tirpalas (E527), juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas (E525), išgrynintas vanduo.

Nitrofurantoin Sanus yra supakuotas HDPE buteliuke arba PVC/PVdC/ aliuminio lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėse.

2.4.2. Farmacinis pagrįstumas (CTD 3.2.P.2)

P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1. Vaistinė medžiaga

Makrokristalinis nitrofurantoinas yra gerai žinoma vaistinė medžiaga, aprašyta Europos farmakopėjoje. Gamintojas pateikė makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą.

P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos

Pagalbinių medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėją. Pagalbinių medžiagų funkcijų aprašymai ir suderinamumo su makrokristaliniu nitrofurantoinu tyrimų duomenys yra pateikti.

P.2.2. Vaistinis preparatas

P.2.2.1. Formuliuotės sukūrimas

Vaistinio preparato sukūrimo raidos duomenys byloje yra pateikti. Pagrindinis vystymo tikslas buvo sukurti vaistinį preparatą, kuris būtų lygiavertiškas referentiniam vaistiniam preparatui Nitrofurantoin 100 mg kietosios kapsulės. Vaistinio preparato sudėties parinkimo tyrimai ir gamybos metodo aprašymas pateikti.

P.2.2.2. Pertekliniai kiekiai

Duomenys pateikti.

P.2.2.3. Fiziko cheminės ir biologinės savybės

Duomenys pateikti.

P.2.3. Gamybos proceso raida

Gatavo produkto gamybos raidos duomenys pateikti.

P.2.4. Talpyklės uždarymo sistema

Nitrofurantoin Sanus kietosios kapsulės pakuojamos į baltas nepermatomas PVC/PVDC aliuminio lizdines plokšteles ir didelio tankio HDPE buteliukus. Vidinės talpyklės tinkamumas įrodytas stabilumo tyrimų metu.

P.2.5. Mikrobiologiniai rodikliai

Mikrobiologinis grynumas kontroliuojamas pagal Europos farmakopėjos reikalavimus ir yra įtrauktas į gatavo produkto specifikaciją.

P.2.6. Suderinamumas

Duomenys nepateikti.

2.4.3. Gamyba (CTD 3.2.P.3)

P.3.1. Gamintojas (i)

Gamintojas, atsakingas už vaistinio preparato gamybą, pirminę ir antrinę pakuotę bei kokybės kontrolę:

ADCOCK INGRAM LIMITED

49 C & D Industrial Area, Anekal Taluk

560099 Bommasandra

Indija

Gamintojas atsakingas už serijų išleidimą ir kokybės kontrolę (EU):

Meiji Pharma Spain S.A.

Avda de Madrid, 94

28802 Alcalà de Henares, Madridas

Ispanija

Gamintojų galiojantys GMP sertifikatai pateikti.

P.3.2. Gamybos serijos formulė:

Informacija apie gatavo produkto standartinės gamybos serijos dydžius ir formuluotes pateikta.

P.3.3. Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas

Visos gamybos stadijos atliekamos pagal GGP reikalavimus. Visas gatavo produkto gamybos procesas aprašytas išsamiai. Gatavo produkto gamybos proceso aprašymas, gamybos proceso kontrolės metodai pateikti.

P.3.4. Kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolės aprašymas

Galutinio produkto gamybos proceso etapų kontrolės duomenys pateikti. Gatavo produkto gamybos procesas kontroliuojamas tinkamai.

P.3.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir (arba) įvertinimas

Pateikti gamybos proceso validacijos protokolai ir ataskaitos. Validacijos kokybė atitinka ICH gairių reikalavimus. Gatavo produkto gamybos procesas yra tinkamas ir atsikartojantis. Validacija atlikta tinkamai.

2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P4)

P.4.1. Specifikacija (-os)

Visų pagalbinių medžiagų kokybė, išskyrus kapsulių apvalkalus, kontroliuojama pagal galiojančios Europos farmakopėjos straipsnių reikalavimus. Kapsulių apvalkalų kokybė kontroliuojama pagal tiekėjo specifikacijos reikalavimus. Pagalbinių medžiagų kokybės sertifikatai pateikti, jų kokybė atitinka specifikacijų reikalavimus.

P.4.2. Analizės metodikos

Pagalbinių medžiagų kokybė, išskyrus kapsulių apvalkalus, kontroliuojama pagal galiojančios Europos Farmakopėjos straipsnių reikalavimus, naudojamos farmakopėjinės analitinės procedūros. Kapsulių apvalkalų specifikacijoje reglamentuojamų parametrų nustatymui naudojamų analizės metodų aprašymai pateikti.

P.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Visų pagalbinių medžiagų, išskyrus kapsulių apvalkalus, analizei taikomi farmakopėjiniai metodai, todėl analizės metodų validacijos atlikti nebūtina. Kapsulių apvalkalams naudojamų metodų validacijos duomenys pateikti.

P.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Visos pagalbinės medžiagos yra gerai žinomos, jų analizei taikomi farmakopėjiniai metodai, todėl specifikacijų patvirtinti nebūtina. Kapsulių apvalkalų analizei naudojami gamintojo metodai.

P.4.6. Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinės medžiagos

Laktozės monohidratas yra gyvūninės kilmės, gaunamas iš karvių pieno.

P.4.7. Naujos pagalbinės medžiagos

Tokių medžiagų nėra.

2.4.5. Gatavo vaistinio preparato kontrolė (CTD 3.2.P.5)

P.5.1. Specifikacija (-os)

Gatavo produkto specifikacija atitinka ES gairių ir Europos farmakopėjos reikalavimus.

P.5.2. Analizės metodikos

Pateikti visų gatavo produkto specifikacijose reglamentuojamų parametrų nustatymui naudojamų analizės procedūrų aprašymai. Naudojami metodai parinkti tinkamai.

P.5.3. Analizės analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Analitinių procedūrų validavimo protokolai pateikti. Analizės procedūros validuotos pagal ES gairių reikalavimus.

P.5.4. Gamybos serijos analizės

Pateikti šešių serijų analizės sertifikatai. Visi kokybiniai parametrai atitiko specifikacijų reikalavimus.

P.5.5. Priemaišų apibūdinimas

Gatavo produkto specifikacijoje reglamentuojamų priemaišų apibūdinimas pateiktas. Priemaišos gatavame produkte pagrįstos veikliosios medžiagos gamintojų specifikacijomis ir galiojančia Ph. Eur.

P.5.6. Specifikacijos (-ų) pagrindimas

Vaistinio preparato byloje pateiktas detalus gatavo produkto specifikacijos patvirtinimas. Gatavo produkto specifikacija parengta pagal ES gaires, patvirtinta serijų išleidimo ir stabilumo tyrimų duomenimis.

2.4.6. Pamatiniai standartai ar medžiagos (CTD 3.2.P.6)

Duomenys pateikti. Standartų kokybė yra tinkama.

2.4.7. Talpyklės uždarymo sistema (CTD 3.2.P.7)

Registruojamojo vaistinio preparato kapsulės pakuojamos į aliuminio/PVC-PVdC lizdines plokšteles arba DTPE buteliukus. Byloje pateiktos vidinės talpyklės sudėtinių medžiagų specifikacijos ir analizės sertifikatai, bei patvirtinimai, kad sudėtinių medžiagų kokybė atitinka atitinkamus Europos farmakopėjos ir ES direktyvų reikalavimus.

2.4.8. Stabilumas (CTD 3.2.P.8)

Gamybos vietoje atlikti ilgalaikiai ir pagreitinti stabilumo tyrimai, taip pat fotostabilumo tyrimai. Stabilumo tyrimai atlikti pagal ICH reikalavimus. Stabilumo tyrimų metu buvo kontroliuojami gatavo produkto tinkamumo laiko pabaigos specifikacijos parametrai. Visi nustatyti parametrai atitiko gamintojo specifikacijos reikalavimus.

Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis reglamentuojamas vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai. Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

2.5. PRIEDAI (CTD 3.2.A)

2.5.1. Patalpos ir įranga (tik biologinių vaistinių preparatų)

Informacija nepateikta

2.5.2. Atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimas

Informacija dėl TSE pateikta.

2.5.3. Pagalbinės medžiagos

Neįprastos pagalbinės medžiagos nėra naudojamos

2.6. PAPILDOMA EUROPOS BENDRIJOS INFORMACIJA (CTD 3.2.R)

2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) schema

Duomenų pateikti nebūtina

2.6.2. Medicinos prietaisas

Duomenų pateikti nebūtina

2.6.3. Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimas (-ai)

Pateiktas veikliosios medžiagos gamintojo makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatas.

2.6.4. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

Duomenys pateikti

2.7. KOMENTARAI DĖL PCS, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO

PCS, PL ir pakuotės ženklavimas atitinka Lietuvos registravimo taisyklių reikalavimus.

2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS

2.8.1. Esminiai prieštaravimai

Esminių prieštaravimų dėl vaistinio preparato kokybės nėra.

2.8.2. Kiti klausimai

Veiklioji medžiaga

Nėra

Gatavas produktas

Nėra

2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Kokybės dalies duomenimis, vaistinį preparatą **Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės ir Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės** registruoti galima.

3. IKIKLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

3.1. ĮŽANGA

Vaistinis preparatas *Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis). Veikimo mechanizmas – nėra iki galo žinomas, tačiau daugiausia laikoma, kad nitrofurantoinas slopina daugelį bakterinių fermentų, dalyvaujančių bakterijų angliavandenių apykaitoje – trijuose Krebso ciklo taškuose – taip pat trikdo bakterijų ląstelės sienelės sintezę. Nitrogrupė, prijungta prie heterociklinio furano žiedo, sudaro šio vaisto specifinį aktyvųjį centrą, kuris turi būti aktyvuotas mikroorganizmų nitroreduktazių. Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti ikiklinikinius tyrimus nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato Nitrofurantoin 100 mg Capsules, Hard of Mercury Pharmaceuticals Ltd, Capital House, 85 King William Street, London EC4N 7BL, UK, kuris nebėra saugomas patento ar rinkos išimtinumo apsauga.

Byloje pateikta ikiklinikinė apžvalga parengta, ikiklinikinėje apžvalgoje cituojami 21 literatūros šaltiniai.

3.2. FARMAKODINAMIKA

Vaistinio preparato farmakodinamika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakodinamika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.3. FARMAKOKINETIKA

Vaistinio preparato farmakokinetika ištirta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakokinetika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.4. IKIKLINIKINIS SAUGUMAS

Naujų saugumo duomenų nepateikta. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

Pateikti ikiklinikiniai saugumo duomenys atitinka generinės paraiškos reikalavimus. Veiklioji medžiaga nitrofurantoinas yra gerai žinoma, o jos saugumo profilis – plačiai ištirtas ir dokumentuotas literatūroje. Įvertinta ūminė ir pakartotinė toksikologija, organų taikiniai (plaučiai, periferiniai nervai, lytiniai organai), genotoksiškumas, kancerogeninis ir reprodukcinis toksiškumas. Nors kai kuriuose tyrimuose nustatyti tam tikri nepageidaujami poveikiai (pvz., testikulinė degeneracija, sciatic nerve pažeidimas ar auglių atsiradimas esant didelėms dozėms), jie pasireiškė tik viršijus terapines ekspozicijas ir neturi įtakos žmogaus vartojimui įprastomis dozėmis.

Rizikos aplinkai vertinimas (ERA)

Pareiškėjas pateikė veikliosios medžiagos nitrofurantoino aplinkos rizikos vertinimą. ERA dokumentacijoje pateikta oktanolio–vandens pasiskirstymo koeficiento (log Kow) reikšmė ir apskaičiuota prognozuojama koncentracija paviršiniame vandenyje (PEC_{sw}).

Nustatyta, kad log Kow reikšmė yra mažesnė nei 4.5, todėl, vadovaujantis galiojančiomis EMA gairėmis, veiklioji medžiaga atitinka I fazės atrankos kriterijus ir papildomas patvarumo, bioakumuliacijos ir toksiškumo (PBT) vertinimas pagal log Kow nėra reikalingas.

Tačiau I fazėje apskaičiuota PEC_{sw} reikšmė viršijo leidžiamą 0.01 µg/L ribinę vertę, todėl pagrįstai buvo atliktas II fazės (Tier A) vertinimas. Remiantis pateiktais II fazės Tier A duomenimis, PEC_{sw} buvo patikslinta, o rizikos koeficientas (RQ = PEC/PNEC) visais vertintais aplinkos komponentais neviršijo 1.

Remiantis pateikto aplinkos rizikos vertinimo rezultatais, veiklioji medžiaga nitrofurantoinas reikšmingos rizikos aplinkai nekelia.

3.5. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

PCS 5.3 skyriuje pateikti duomenys sutampa su referencinio vaistinio preparato Macrodantin 100 mg Capsules, Hard, registruotojas Amdipharm Limited, Ireland, atitinkamo skyriaus duomenimis.

3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES

Esminiai prieštaravimai

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

3.7. IŠVADA

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, siūloma vaistinį preparatą *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* registruoti.

4. KLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

4.1. Įžanga

Vaistinis preparatas *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės*, *Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinė paraiška).

Referencinis vaistinis preparatas *Macrochantin 50 mg Capsules, Hard* ir *Macrochantin 100 mg Capsules, Hard*, registruotojas *Amdipharm Limited, Ireland*, užregistruotas 2006-03-29.

Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti su *Nitrofurantoin 100mg Capsules*, registruotojas *Hard of Mercury Pharmaceuticals Ltd, UK*, užregistruotas 2000-03-31.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – nitrofurantoinas, kurio farmakologinės, farmakokinetinės ir toksikologinės savybės yra gerai žinomos. Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti klinikinių tyrimų nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato bylos duomenis.

Pareiškėjas pateikė parengtą klinikinės dalies apžvalgą, kurioje cituojama 32 literatūros šaltinių duomenys.

4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA IR FARMAKODINAMIKA

Byloje pateikta klinikinė apžvalga parengta kvalifikuoto asmens. Klinikinėje apžvalgoje pateikta pakankama informacija, atspindinti klinikinius vaistinio preparato farmakodinamikos, farmakokinetikos aspektus.

Klinikinė farmakodinamika

Nitrofurantoinas yra plataus spektro antibakterinis vaistinis preparatas, veikiantis daugumą šlapimo takų patogenų. Nitrofurantoino veikimo mechanizmas pagrįstas redukcija iki reaktyvių tarpinių junginių. Jie slopina fermentus, dalyvaujančius energijos apykaitoje, pavyzdžiui, Krebso cikle, ir sutrikdo energijos tiekimą normaliam bakterijų augimui ir palaikymui. Jie taip pat įvairiose vietose jungiasi su bakterijų ribosominiais baltymais, todėl sutrinka bakterijų baltymų sintezė. Perduodamas atsparumas nitrofurantoinui yra retas reiškinys. Kryžminio atsparumo antibiotikams ir sulfonamidams nėra.

Klinikinė farmakokinetika

Absorbcija

Nitrofurantoinas gerai absorbuojamas viršutinėje virškinimo trakto dalyje. Vartojimas su maistu ar pienu padidina absorbciją.

Pasiskirstymas

Nitrofurantoinas gerai tirpsta šlapime, tačiau jo koncentracija kraujo plazmoje yra maža, o didžiausia koncentracija paprastai būna mažesnė nei 1 mikrogramas/ml.

Nitrofurantoinas silpnai jungiasi su kraujo plazmos albuminu (60–70 %). Molekulė lengvai pasiskirsto intraceliuliniame ir ekstraceliuliniame skyriuose. Vis dėlto didelė koncentracija audiniuose nėra tikėtina, nes vaistinis preparatas greitai išsiskiria ir yra lengvai skaidomas audinių fermentų. Per placenta vaistinis preparatas prasiskverbia nedideliais kiekiais.

Eliminacija

Po injekcijos į veną pusinės eliminacijos iš kraujo arba kraujo plazmos laikas yra maždaug 20 minučių; po makrokristalų pavartojimo per burną pusinės eliminacijos laikas yra mažiau nei 60 minučių. Po vienkartinės nitrofurantoino dozės pavartojimo maždaug 25 % šlapime nustatoma nepakitusia forma per 24 valandas.

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas vertintas remiantis šiomis gairėmis: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr.**)*, *Guideline on Bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**)*.

Tyrimas atliktas laikantis geros klinikinės praktikos (GCP angl. *Good Clinical Practice*).

Tiriamųjų imties dydis, įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai atitinka gaires. Tyrimo metodologija yra priimtina. Mėginių ėmimo schema yra tinkama farmakokinetikos parametrams įvertinti.

Pateikti duomenys rodo, kad tiriamojo ir referencinio vaistinių preparatų kriterijai, naudoti bioekvivalentiškumui pagrįsti, buvo patenkinti. Pagrindinių reikšmių C_{max} ir AUC_{0-t} pasikliautinių 90 % intervalų reikšmės pateko į 80,00 – 125,00 % ribas.

Remiantis registruotojo pateiktais duomenimis, vaistiniai preparatai *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės* ir *Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* atitinka gairių kriterijus ir šių vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui yra laikomas įrodytu.

4.3. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Naujų veiksmingumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą nebūtini. Teikiamų registracijai indikacijų formuluotė atitinka referencinio vaistinio preparato indikacijas.

4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS

BE tyrimo metu sunkių nepageidaujamų poveikių nestebėta. Duomenų pagrindžiančių vaistinio preparato saugumą pakanka.

4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS

Farmakologinio budrumo sistema

Farmakologinio budrumo sistemos santrauka (PSMF) pateikta pagal direktyvos (EC) 2001/83/EC 8 (3) reikalavimus. Pareiškėjas nurodo, kad turi reikalingas priemones direktyvos 2001/83/EC IX dalies farmakologinio budrumo priemonių įgyvendinimui. Vaistiniam preparatui priskirta farmakologinio budrumo sistema: MFL19863 V.3, 2023-12-19.

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR)

PSUR teikiami vadovaujantis Europos vaistų agentūros skelbiamu PSUR teikimo datų sąrašu.

Rizikos valdymo planas (RVP)

Pareiškėjas pateikė RVP v. 0.2, DLP 2024-11-29, pasirašytą QPPV 2025-12-16. RVP teikiamas vaistiniam preparatui, registruojamam pagal 10 (1) str. (generinis vaistinis preparatas). Pareiškėjas nepateikė duomenų II dalies moduliams SI-SVII, kaip numatyta Geros farmakologinio budrumo praktikos V Modulyje (*GVP Module V*).

- Saugumo specifikacija

Svarbi nustatyta rizika	• Nėra
Svarbi galima rizika	• Nėra
Informacija kurios trūksta	• Nėra

- **Farmakologinio budrumo planas**

Pareiškėjas teigia, kad įprastos farmakologinio budrumo priemonės yra pakankamos rizikos valdymui.

- **Poregistraciniai veiksmingumo tyrimai**

Nėra numatytų poregistracinių veiksmingumo tyrimų.

- **Rizikos mažinimo priemonės**

Siūlomos įprastos farmakologinio budrumo bei rizikos valdymo priemonės.

4.6. NAUDOS IR RIZIKOS SANTYKIS

Vaistinis preparatas teikiamas registruoti pagal generinę paraišką. Vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas ir saugumas grindžiami referencinio vaistinio preparato bylos duomenimis. Duomenų apie veikliosios vaistinio preparato medžiagos nitrofurantoino veiksmingumą ir saugumą pakanka. Vertinama, kad vaistinių preparatų *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės* ir *Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* naudos ir rizikos santykis yra palankus.

4.7. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

Preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis atitinka referencinio vaistinio preparato informaciją.

4.8. KLAUSIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES ESMINIAI PRIEŠTARAVIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

4.9. IŠVADA

Remiantis klinikiniais duomenimis, vaistinius preparatus *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės* ir *Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* siūloma **registruoti**.

Terapinės indikacijos

Ūminių ar pasikartojančių nekomplikuotų apatinių šlapimo takų infekcinių ligų ar pielito (tiek spontaninio, tiek po chirurginių procedūrų) gydymas ir profilaktika. Skirtas suaugusiesiems ir vyresniems kaip 10 metų vaikams.

Nitrofurantoinas yra specifiskai skirtas gydyti infekcinėms ligoms, kurias sukėlė jautrios *Escherichia coli*, enterokokų, stafilokokų, citrobakterių, klebsielų ir enterobakterių padermės. Dauguma *Proteus* ir *Serratia* padermių yra atsparios. Visos pseudomonų padermės yra atsparios. Nitrofurantoinas nėra skirtas susijusiems inkstų žievinės dalies ar perinefriniams abscesams gydyti.

Reikia atsižvelgti į oficialias vietines tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.10 REKOMENDUOJAMOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS

Vaistinio preparato klasifikacija

Receptinis vaistinis preparatas. Lizdinė plokštelė N10, N20. Buteliukas N20

APŽVALGA APIE VAISTINĮ PREPARATĄ*

Bendroji informacija

Vaistinis preparatas *Nitrofurantoin Sanus 50 mg kietosios kapsulės ir Nitrofurantoin Sanus 100 mg kietosios kapsulės* registruotas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinis).

Farmacinė dalis

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra nitrofurantoinas, kuris yra aprašytas Europos farmakopėjoje. Gatavo produkto gamyboje naudojamą veikliąją medžiagą gamina vienas gamintojai. Registracijos byloje pateiktas veikliosios medžiagos gamintojo makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatas. Veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo makrokristalinio nitrofurantoino specifikacija atitinka Europos farmakopėjos ir makrokristalinio nitrofurantoino kokybės atitikties Europos farmakopėjai reikalavimus. Byloje pateikti veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo serijų analizės sertifikatai. Visi tirti kokybiniai parametrai atitiko specifikacijos reikalavimus.

Pagrindinis tikslas buvo sukurti vaistinį preparatą, kuris būtų lygiavertiškas referentiniam vaistiniam preparatui Nitrofurantoin 100 mg kietosios kapsulės (Mercury Pharmaceuticals Ltd., Jungtinė Karalystė). Gatavo produkto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos yra gerai žinomos ir plačiai naudojamos farmacijos pramonėje kietųjų kapsulių gamybai. Pagalbinių medžiagų, išskyrus kapsulių apvalkalus, kokybė atitinka Europos farmakopėją.

Siekiant patvirtinti referencinio ir registruojamojo vaistinių preparatų ekvivalentiškumą buvo atlikti palyginamieji tirpimo tyrimai. Gauti rezultatai parodė, kad tirpimo profiliai yra panašūs, todėl galima konstatuoti, kad registruojamojo vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato farmacinis ekvivalentiškumas yra įrodytas.

Gatavo produkto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos yra gerai žinomos ir plačiai naudojamos farmacijos pramonėje tablečių gamybai. Pagalbinių medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėją. Kietosios kapsulės gaminamos standartiniu gamybos metodu. Gamybos proceso validacijos duomenys įrodo, kad gatavo produkto gamybos procesas kontroliuojamas tinkamai ir yra atsikartojantis.

Nitrofurantoin Sanus kietosios kapsulės pakuojamos į aliuminio/ PVC/PVDC lizdines plokšteles ir HDPE buteliukus. Talpyklės medžiagų kokybė atitinka Ph. Eur., EK reglamentų ir direktyvų reikalavimus.

Gatavo produkto stabilumo tyrimai vykdyti pagal ICH gairių reikalavimus pagreitintomis ir ilgalaikėmis sąlygomis. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis reglamentuojamas vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai. Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Veikimo būdas ir sukeliamas poveikis

Nitrofurantoinas yra plataus spektro antibakterinis vaistinis preparatas, veikiantis daugumą šlapimo takų patogenų. Nitrofurantoino veikimo mechanizmas pagrįstas redukcija iki reaktyvių tarpinių junginių. Jie slopina fermentus, dalyvaujančius energijos apykaitoje, pavyzdžiui, Krebso cikle, ir sutrikdo energijos tiekimą normaliam bakterijų augimui ir palaikymui. Jie taip pat įvairiose vietose jungiasi su bakterijų ribosominiais baltymais, todėl sutrinka bakterijų baltymų sintezė. Perduodamas atsparumas nitrofurantoinui yra retas reiškinys. Kryžminio atsparumo antibiotikams ir sulfonamidams nėra.

Terapinės indikacijos

Ūminių ar pasikartojančių nekomplikuotų apatinių šlapimo takų infekcinių ligų ar pielito (tiek spontaninio, tiek po chirurginių procedūrų) gydymas ir profilaktika. Skirtas suaugusiesiems ir vyresniems kaip 10 metų vaikams.

Nitrofurantoinas yra specifiskai skirtas gydyti infekcinėms ligoms, kurias sukėlė jautrios *Escherichia coli*, enterokokų, stafilokokų, citrobakterių, klebsielų ir enterobakterių padermės. Dauguma *Proteus* ir *Serratia* padermių yra atsparios. Visos pseudomonų padermės yra atsparios. Nitrofurantoinas nėra skirtas susijusiems inkstų žievinės dalies ar perinefriniams abscesams gydyti.

Reikia atsižvelgti į oficialias vietines tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Dozė reikia išgerti valgant arba užsigeriant pienu (pvz., valgio metu).

Išdavimo tvarka

Receptinis vaistinis preparatas. Lizdinė plokštelė N10, N20. Buteliukas N20