

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule Nibufar 25 mg tvrde kapsule Nibufar 50 mg tvrde kapsule (sunitinib)

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

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

Što je Nibufar i za što se koristi?

Nibufar je generički lijek. To znači da je Nibufar lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Sutent hard capsules* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Nibufar sadrži djelatnu tvar sunitinib, koja je inhibitor protein kinaze.

Nibufar se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju sljedeće vrste raka:

- gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), jednu vrstu raka želuca i crijeva, i to kada imatinib (drugi lijek protiv raka) više ne djeluje ili ga bolesnik ne smije uzimati,
- metastatski karcinom bubrežnih stanica (MRCC), jednu vrstu raka bubrega koji se proširio u druge dijelove tijela,
- neuroendokrine tumore gušterače (pNET) (tumore stanica gušterače koje luče hormone) koji su uznapredovali ili se ne mogu kirurški odstraniti.

Kako djeluje lijek Nibufar?

Nibufar se koristi za liječenje raka jer sprečava djelovanje posebne skupine proteina koji su uključeni u rast i širenje tumorskih stanica.

Kako se primjenjuje lijek Nibufar?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik, a on će propisati odgovarajuću dozu, ovisno o vrsti raka koji se liječi.

- Ako se bolesnik liječi od gastrointestinalnog stromalnog tumora ili metastatskog karcinom bubrežnih stanica: uobičajena doza je 50 mg jedanput na dan tijekom 28 dana (4 tjedna), nakon čega slijedi 14 dana (2 tjedna) odmora (bez uzimanja lijeka), tako da cijeli ciklus traje 6 tjedana.

- Ako se bolesnik liječi od neuroendokrinih tumora gušterače: uobičajena doza je 37,5 mg jedanput na dan bez razdoblja odmora.

Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu koju je potrebno uzimati kao i kada je potrebno prestati uzimati Nibufar.

Nibufar se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Nibufar?

Budući da je Nibufar generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka u jačini od 50 mg i referentnog lijeka *Sutent 50 mg, hard capsules*, Pfizer Ltd.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačine lijeka 12,5 mg i 25 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici *Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio *biowaiver*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Nibufar?

Budući da je Nibufar generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Nibufar može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Nibufar odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Nibufar odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Sutent 50 mg, hard capsules*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Nibufar veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Nibufar?

Kako bi se osiguralo da se Nibufar koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za lijek Nibufar, poput odgovarajućih mjera 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 Nibufar

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule, Nibufar 25 mg tvrde kapsule i Nibufar 50 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 15. travnja 2022. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka. Za više informacija o liječenju lijekom Nibufar, 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 svibnju 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule
Nibufar 25 mg tvrde kapsule
Nibufar 50 mg tvrde kapsule
(sunitinb)**

Datum: Svibanj 2022.

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 lijekova Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule, Nibufar 25 mg tvrde kapsule i Nibufar 50 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Farmex d.o.o., RH, dana 15. travnja 2022. godine.

Nibufar je indiciran za liječenje

- neoperabilnog i/ili metastatskog malignog gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) u odraslih bolesnika nakon neuspješnog liječenja imatinibom zbog rezistencije ili nepodnošenja,
- uznapredovalog/metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (MRCC-a) u odraslih bolesnika,
- neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora gušterače (pNET) u odraslih bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti.

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

Sunitinib inhibira višestruke receptorske tirozin kinaze (RTK) koje imaju ulogu u rastu tumora, neoangiogenezi i metastatskoj progresiji karcinoma. Utvrđeno je da je sunitinib inhibitor receptora trombocitnog faktora rasta, receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta, receptora faktora rasta matičnih stanica, Fms-slične tirozin kinaze 3, receptora faktora rasta kolonija te receptora glijalnog neurotrofnog faktora.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule, Nibufar 25 mg tvrde kapsule i Nibufar 50 mg tvrde kapsule u promet dano je na temelju članka 29. 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 generički lijek referentnog lijeka *Sutent 50 mg, hard capsules*, nositelja odobrenja Pfizer Ltd., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2006. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 12,5 mg sunitiniba

Nibufar 25 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 25 mg sunitiniba

Nibufar 50 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 50 mg sunitiniba

Kapsule su pakirane u PVC/PCTFE//Al blistere, u kutiji.

Svaka kutija sadrži 28 kapsula.

Pomoćne tvari u kapsuli sve tri jačine su mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij, povidon (K-30) i magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u tijelu i kapici kapsule su:

- Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule: želatina, crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171);
- Nibufar 25 mg tvrde kapsule: želatina, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).
- Nibufar 50 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

Pomoćne tvari u bijeloj tinti za označavanje kapsula svih jačina su šelak, propilenglikol i titanijev dioksid (E171).

II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar sunitinib nije opisana u Europskoj farmakopeji (niti u Američkoj farmakopeji). Sunitinib je žuti do narančasto-žuti prašak, umjereno topljiv u DMSO i N,N-dimetilformamidu, teško topljiv u acetonu i etanolu te vrlo teško topljiv u vodi.

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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar u skladu je zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Za ispitivanje kakvoće djelatne tvari proizvođač lijeka koristi

farmakopejske metode. Analitičke metode su odgovarajuće opisane ili su dane reference na Ph. Eur. postupke.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija djelatne tvari a rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na nekoliko serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja od 42 mjeseca uz čuvanje na $5\pm 3^{\circ}\text{C}$, u dobro zatvorenom spremniku zaštićeno od svjetlosti.

II.3 Lijek

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '4' s narančastom kapicom i narančastim tijelom. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 12,5' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 14,3 mm.

Nibufar 25 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '3' s kapicom boje karamela i narančastim tijelom. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 25' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 15,9 mm.

Nibufar 50 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '1' s kapicom i tijelom boje karamela. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 50' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 19,4 mm.

Nibufar je tvrda kapsula s neposrednim oslobađanjem koja je razvijena u tri jačine. Sastav kapsula za jačine 12,5 mg, 25 mg i 50 mg je međusobno proporcionalan tj. odnos između količina pojedinih pomoćnih tvari i djelatne tvari je isti za sve jačine. Udio djelatne tvari u kapsuli je preko 2% (25%) i u formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik. Kapsule se međusobno razlikuju po dimenzijama, boji kapice i tijela kapsule te nanesenim oznakama.

Priloženi su usporedni profili oslobađanja serija ispitivanog lijeka jačine 50 mg (BE serija) s odgovarajućom jačinom referentnog lijeka u *in vitro* uvjetima. Profili su dobiveni na aparatu s veslima (n=12 uzoraka) pri brzini 50 rpm-a u tri medija 0,1N HCl/QC medij, pH 4,5 i pH 6,8. Dostavljeni podaci potvrđuju sličnost ispitivanog i referentnog lijeka u dva medija (u QC i pH 4,5 acetatnom puferu). Budući je *in-vivo* potvrđena biokvivalentnost lijekova, prihvaćeno je da *in vitro* nije potvrđena sličnost i u mediju pH 6,8 fosfatni pufer.

Proizvodni postupak je vlažna granulacija koja se sastoji od koraka vlažne granulacije, miješanja i punjenja u kapsule, odnosno standardni postupak proizvodnje.

Pomoćne tvari su Ph. Eur. kakvoće i dobro poznate u farmaceutskoj proizvodnji i ne predstavljaju TSE/BSE rizik. Dostavljeni podaci ocijenjeni su odgovarajućima.

Zahtjevom kakvoće za lijek propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Metode su odgovarajuće opisane i validirane a priloženi certifikati analize za sve jačine lijeka potvrđuju da rezultati odgovaraju priloženom zahtjevu kakvoće lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka koje je provedeno prema priloženom protokolu i u skladu s važećim smjernicama, prihvaćen je rok valjanosti od 24 mjeseca, bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

Ispitivanje fotostabilnosti provedeno na po jednoj seriji lijeka pojedine jačine prema dostavljenom protokolu. Prema dobivenim rezultatima zaključuje se da je lijek opremljen u primarno pakiranje fotostabilan.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva sunitiniba su dobro poznata. Budući da je sunitinib dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja 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 generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja sunitiniba, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljena su izvješća o dva ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 50 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Sutent 50 mg, hard capsules*, nositelja odobrenja Pfizer Ltd., s tržišta Latvije.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačine lijeka 12,5 mg i 25 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio *biowaiver* obzirom na kvalitativni i kvantitativni sastav različitih jačina lijeka, postupak proizvodnje te linearnost kinetike sunitiniba za raspon doza do 100 mg.

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačine 12,5 mg i 25 mg je prihvaćen.

1) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog lijeka u jačini od 50 mg i referentnog lijeka *Sutent 50 mg, hard capsules* s periodom ispiranja od 28 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 32 zdrava ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari sunitinib. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon), N=31:

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Test	1482.208 ± 338.2667	n/a	41.641 ± 9.2782	7.500 (5.50 - 12.00)
Referent	1479.830 ± 304.0400	n/a	41.800 ± 9.2366	6.500 (5.00 - 14.00)
Omjer (90% CI)*	99,60 (96,60 – 102,68)%	n/a	99,70 (95,22 – 104,39)%	/
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ispitivanog i referentnog lijeka i njegovi 90% CI nalaze se unutar dopuštenih granica od 80.00 – 125.00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima na tašte (*fasting*).

2) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima uz hranu između ispitivanog lijeka u jačini od 50 mg i referentnog lijeka *Sutent 50 mg, hard capsules* s periodom ispiranja od 28 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 32 zdrava ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari sunitinib. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon), N=30:

Tretman	AUC_{0-72} [ng/ml/h]	$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Test	1753,7551 \pm 333,70571	<i>n/a</i>	43,3999 \pm 12,82341	19,500 (0,00, 14,00)
Referent	1714,4662 \pm 276,00157	<i>n/a</i>	43,2460 \pm 8,62011	19,670 (5,00, 12,00)
Omjer (90% CI)*	101,80% (98,12% – 105,61%)	<i>n/a</i>	103,20% (99,82% – 106,69%)	/
AUC_{0-72}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72.			
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ispitivanog i referentnog lijeka i njegovi 90% CI nalaze se unutar dopuštenih granica od 80.00 – 125.00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima uz hranu (*fed*).

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog i referentnog lijeka. Uvjeti provođenja disolucijskih testova su u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **.

U medijima pH 1,2 (oslobađanje više od 85%) i 4,5 (f_2 veći od 50) dokazana je sličnost profila oslobađanja ispitivanog i referentnog lijeka.

U mediju pH 6,8 sličnost profila oslobađanja nije dokazana međutim navedeno nije ocjenjeno kritičnim obzirom na provedene studije bioekvivalencije koja su potvrdile da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni.

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 s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Nibufar.

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 Nibufar odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Sutent hard capsules* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjima bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Nibufar s referentnim lijekom.

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 lijekova Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule, Nibufar 25 mg tvrde kapsule i Nibufar 50 mg tvrde kapsule 15. travnja 2022. godine.