

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Alopurinol Belupo 200 mg tablete (alopurinol)

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

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

Što je Alopurinol Belupo i za što se koristi?

Alopurinol Belupo je generički lijek. To znači da je Alopurinol Belupo istovjetan referentnom lijeku *Zyloric 200 mg tablets* koji je već odobren u Europskoj uniji. 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.

Alopurinol Belupo tablete se primjenjuju za:

- sprječavanje uloga (gihta). To je bolest u kojoj dolazi do prekomjernog nakupljanja mokraćne kiseline i stvaranja kristalića u zglobovima i tetivama. Ti kristalići uzrokuju upalnu reakciju uslijed čega zglobovi postaju otečeni, osjetljivi i bolni i na najlaganiji dodir. Jaka bol se javlja i prilikom pokretanja zahvaćenih zglobova.
- sprječavanje drugih stanja praćenih povećanim stvaranjem mokraćne kiseline, kao što su bubrežni kamenci i drugi poremećaji bubrežne funkcije, određeni poremećaji enzima te tijekom liječenja nekih zloćudnih bolesti (karcinoma).

Kako djeluje Alopurinol Belupo?

Alopurinol Belupo tablete sadrže lijek koji djeluje tako da usporava određene kemijske reakcije u tijelu i na taj način smanjuje razinu mokraćne kiseline u plazmi i urinu.

Kako se primjenjuje Alopurinol Belupo?

Alopurinol Belupo su tablete, a uzimaju se kroz usta uz dovoljnu količinu tekućine, za vrijeme ili nakon obroka.

Uobičajeno doziranje za odrasle je 100 mg do 900 mg Alopurinol Belupo tableta jedanput na dan.

Uobičajeno doziranje u djece je 100 mg do 400 mg na dan Alopurinol Belupo tableta. Ovisno o ukupnoj dnevnoj dozi, primjena lijeka se može podijeliti u tri pojedinačne doze.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Alopurinol Belupo?

Budući da je Alopurinol Belupo generički lijek, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti, u ispitivanja su provedena ispitivanja kojima se dokazuje da je lijek bioekvivalentan referentnom lijeku Zyloric. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postigne jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave Alopurinola Belupo?

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

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

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma alergijske reakcije, treba odmah prekinuti primjenu Alopurinol Belupo tableta i obratiti se liječniku:

- kožni osip, ljuštenje kože, kožni čirevi, kožni mjehurići, oštećenje usana i usne šupljine
- pištanje i kratkoća daha, palpitacije (osjećaj jakog i ubrzanog lupanja srca) ili stezanje u prsima i kolaps (nesvjestica).

Ostale nuspojave:

Česte (javljaju se u manje od 1 na 10, a u više od 1 na 100 bolesnika)

- osip.

Manje česte (javljaju se u manje od 1 na 100, a u više od 1 na 1 000 bolesnika)

- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije)
- povećanje vrijednosti jetrenih testova
- povraćanje, mučnina, proljev.

Rijetke (javljaju se u manje od 1 na 1 000 bolesnika, a u više od 1 na 10 000 bolesnika)

- poremećaji funkcije jetre
- ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje uključuju vrućicu, kožni osip, bol u zglobovima, poremećaje u nalazima krvi i nalazima funkcije jetre. Ovi simptomi mogu biti znakovi višeorganskog poremećaja osjetljivosti.
- stvaranje kamenaca u mokraćnom sustavu.

Vrlo rijetko (manje od 1 na 10 000 osoba)

- infekcije kože, učestalo stvaranje modrica po koži i na najmanji pritisak, upala grla ili drugi znakovi infekcije. Alopurinol može izazvati poremećaj krvi i limfe (povećanje limfnih čvorova), osobito ako imate oslabljenu funkciju jetre ili bubrega.
- povišene vrijednosti masnoća u krvi (hiperlipidemija), šećerna bolest
- depresija
- opća slabost, obamrlost, nesigurnost na nogama, nemogućnost pomicanja mišića (paraliza), bol u mišićima, gubitak svijesti, koma, pospanost
- poremećaji vida, mrena (katarakta)
- glavobolja, vrtoglavica, omaglica, promjene okusa
- bol u prsima, povišeni krvni tlak ili usporeni puls
- promjene funkcije probavnog sustava, promjena boje stolice, povraćanje krvi, upala usne šupljine
- povišena tjelesna temperatura (vrućica), crvenilo kože i promjene na koži
- ispadanje ili promjena boje kose

- krv u mokraći (hematurija), poremećaj funkcije bubrega
- muška neplodnost ili poremećaj erekcije
- povećanje grudi u žena i u muškaraca
- nakupljanje tekućine sa stvaranjem oteklina, osobito oko gležnjeva (edemi), opće loše osjećanje, vrućica.

Na koji način je Alopurinol Belupo odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Alopurinol Belupo odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Zyloric. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Alopurinol Belupo veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Alopurinola Belupo?

Kako bi se osiguralo da se Alopurinol Belupo 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 Alopurinol Belupo, 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 Alopurinolu Belupo

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Alopurinol Belupo 200 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. prosinca 2014. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Alopurinol Belupo, pročitajte uputu o lijeku (http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-13-01-163_.pdf) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u siječnju 2015.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Alopurinol Belupo 200 mg tablete
(alopurinol)**

Datum: Siječanj 2015.

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 Alopurinol Belupo 200 mg tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 16. prosinca 2014. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih u sljedećim stanjima:

- svi oblici hiperuricemije koji se ne mogu kontrolirati dijetom, uključujući i sekundarnu hiperuricemiju različitih etiologija te kliničke komplikacije hiperuremičkih stanja kao što su giht (ulozi), uratna nefropatija, otapanje i sprječavanje nastajanja uratnih kamenaca
- liječenje rekurentnih kamenaca kalcijeva oksalata uz istovremenu hiperuricemiju u slučaju kad su unos tekućine, dijeta i slične mjere bile neučinkovite.

U djece i adolescenata indiciran je u sljedećim stanjima:

- sekundarna hiperuricemija različite etiologije
- uratna nefropatija tijekom liječenja leukemije
- nasljedni poremećaji nedostatka enzima, Lesch-Nyhanov sindrom (zbog potpunog ili djelomičnog nedostatka hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze) i nedostatka adenin fosforiboziltransferaze.

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

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol smanjuju razinu mokraćne kiseline u plazmi i urinu pomoću inhibicije ksantin oksidaze, enzima koji katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu. Pored inhibicije razgradnje purina u nekih bolesnika s hiperuricemijom (ne svih), ponovna biosinteza purina je smanjena putem povratne inhibicije hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Alopurinol Belupo 200 mg tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Zyloric 200 mg tablets*, nositelja odobrenja Aspen Europe GmbH, Njemačka, odobrenog 1987. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Alopurinol Belupo su tablete koje sadrže 200 mg alopurinola. Pakirane su u PVC//Al blistere koji su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u lijeku su laktoza hidrat, povidon, kukuruzni škrob, magnezijev stearat.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je alopurinol, opisana u Europskoj farmakopeji.

Alopurinol je bijeli do gotovo bijeli prašak vrlo slabo topljiv u vodi i 96%-tnom etanolu. Otapa se u razrijeđenim otopinama alkalijevih hidroksida.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar alopurinol je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje uz dodatni zahtjev za veličinu čestica te zahtjev za mikrobiološku čistoću.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 30 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

II.3 Lijek

Alopurinol Belupo 200 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete bez oznaka.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti tablete po uzoru na referentni lijek Zyloric. Dostavljeni su odgovarajući podaci o farmaceutskom razvoju lijeka. Obrazložen je izbor i optimizacija količine pomoćnih tvari te optimizacija parametara postupka proizvodnje. Priloženi su usporedni profili oslobađanja alopurinola iz 3 serije prijavljenog lijeka i 2 serije referentnog lijeka u 3 medija. U sva se 3 medija iz svih serija tableta oslobodi više od 85% alopurinola nakon 15 min te je zaključeno da su profili oslobađanja slični. Priložen je sažetak ispitivanja bioekvivalencije između prijavljenog lijeka i referentnog lijeka te je zaključeno da su lijekovi bioekvivalentni.

Proizvodni postupak koji se provodi vlažnom granulacijom odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljen je odgovarajući protokol validacije za postupak proizvodnje lijeka.

Priložen je isti zahtjev kakvoće gotovog lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka, s istim propisanim parametrima ispitivanja i dozvoljenim granicama. Zahtjev kakvoće gotovog lijeka propisuje odgovarajuće parametre ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik.

Dostavljen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za tri pilot serije lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti za dvije pilot serije lijeka do 12 mjeseci pri 25°C/60%RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75%RV. Svi rezultati su unutar predloženih granica. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca bez posebnih uvjeta čuvanja. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti na jednoj pilot seriji lijeka. Na temelju dobivenih rezultata zaključeno je da su tablete fotostabilne. Proizvođač se obvezao nastaviti ispitivanje stabilnosti prema predloženom protokolu te ispitati stabilnost prve 3 proizvodne serije lijeka.

III. NEKLINIČKI PODACI

Alopurinol Belupo je generički lijek referentnog lijeka *Zyloric 200 mg tablets* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji 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 alopurinola već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar alopurinol, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Alopurinol Belupo 200 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zyloric 200 mg tablets*, nositelja odobrenja Aspen Europe GmbH, Njemačka.

Provedeno je randomizirano, uravnoteženo, otvoreno, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih alopurinol tableta jačine 200 mg na tašte, u 48 zdravih dobrovoljaca (muški i ženski dobrovoljci; 19-43 godina) s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00 i 24.00 sata nakon primjene lijeka. Jedan ispitanik je isključen zbog štetnog događaja na početku perioda II.

Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} ng/ml	AUC _{0-∞} ng/ml	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	3617.61 ± 1144.74	3914.52 ± 1172.58	1360.96 ± 403.06	1.71±0.86
Referentni lijek	3804.84 ± 1366.26	4072.76 ± 1407.19	1531.49 ± 586.67	1.70±0.94

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

*Omjer (90% CI)	95.9748 (91.6789- 100.4720)	96.11 /	89.8609 (82.2554 - 98.1696)	/
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da je lijek Alopurinol Belupo 200 mg tablete bioekvivalentan referentnom lijeku *Zyloric 200 mg tablets*.

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 Alopurinol Belupo.

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 Alopurinol Belupo 100 mg tablete.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Alopurinol Belupo odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Zyloric 200 mg tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Alopurinol Belupo i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Alopurinol Belupo s referentnim lijekom Zyloric.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD (eng. *Quality Review of Documents*) predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Alopurinol Belupo 200 mg filmom obložene tablete 16. prosinca 2014. godine.