

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete (abakavir, lamivudin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical i za što se koristi?

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete 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.

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical namijenjen je za liječenje infekcije HIV-om (virus humane imunodeficijencije) u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg.

Kako djeluje Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical?

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije HIV-om: abakavir i lamivudin. One pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova, nazvanih inhibitorima reverzne transkriptaze analoge nukleozida (NRTI).

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical ne liječi u potpunosti infekciju HIV-a, već smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Također povećava broj stanica CD4 u krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja organizmu u obrani od infekcije.

Kako se primjenjuje Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical?

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta.

Preporučena doza je jedna tableta za odrasle i djecu tjelesne težine 25 kg ili više je jedna tableta jedanput na dan.

Tabletu je potrebno progutati cijelu s malo vode. Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical se može uzimat s hranom ili bez nje.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical?

Budući da je Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical?

Budući da je Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće odrediti jesu li neke nuspojave uzrokovane lijekom Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, drugim istodobno primijenjenim lijekovima ili su posljedica same bolesti. Zato je vrlo važno obavijestiti liječnika o svim promjenama zdravstvenog stanja.

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija), koja je opisana u nastavku teksta.

Reakcije preosjetljivosti

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical sadrži abakavir. Abakavir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti primijećene češće u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

Tko može razviti te reakcije?

Svatko tko uzima lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical može razviti reakciju preosjetljivosti na abakavir koja može ugroziti život bolesnika ukoliko nastavi uzimati lijek.

Bolesnici koji imaju gen pod nazivom HLA-B*5701 prije će razviti takvu reakciju (ali i bolesnici koji nemaju taj gen mogu dobiti ovakvu reakciju). Bolesnici bi trebali biti testirani na taj gen prije propisivanja ovog lijeka.

Reakcija preosjetljivosti razvila se u približno 3 do 4 na svakih 100 bolesnika koji su se liječili abakavirom u kliničkim ispitivanjima, a nisu imali gen HLA-B*5701.

Koji su simptomi?

Najčešći simptomi su:

- vrućica (visoka temperatura) i osip kože.

Ostali česti simptomi su:

- mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu (abdomenu), izraziti umor.

Ostali simptomi uključuju:

- bolove ili u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijedovi u ustima, nizak tlak krvi, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

Kada se javljaju ovakve reakcije?

Reakcije preosjetljivosti mogu započeti u bilo koje vrijeme terapije lijekom Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, no najčešće tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

Odmah je potrebno obavijestiti svog liječnika:

- ako bolesnik dobije kožni osip ili

- ako se pojave simptomi iz barem dvije od sljedećih grupa simptoma:

- vrućica,
- nedostatak zraka, bolno grlo ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u trbuhu
- osjećaj izrazitog umora ili stalnih tupih bolova, ili opći osjećaj bolesti.

Liječnik može savjetovati bolesniku prestanak uzimanja lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical.

Ako je bolesnik prestao uzimati Abakavir/Lamivudin Alpha- Medical

Ako je bolesnik prestao uzimati Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical zbog reakcija preosjetljivosti, ne smije NIKADA PONOVRNO uzimati Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir. Ako to učini, već unutar nekoliko sati krvni tlak može pasti opasno nisko, što može uzrokovati smrt.

Ako je bolesnik prestao uzimati lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical iz bilo kojeg razloga, a osobito zbog mogućih nuspojava ili druge bolesti:

Potrebno je obavijestiti liječnika prije ponovnog početka terapije. Liječnik će provjeriti jesu li simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, reći će bolesniku da više ne uzima lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir. Važno je slijediti savjet liječnika.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako je liječnik savjetovao bolesniku da ponovno počne uzimati lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, možda će uputiti bolesnika da prve doze uzme na mjestu gdje mu se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

Pakiranje lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical sadrži Karticu s upozorenjima, koja služi da bolesnike i zdravstvene djelatnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. Bolesnik treba odvojiti tu karticu i uvijek je nositi sa sobom.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- reakcija preosjetljivosti
- glavobolja
- povraćanje
- mučnina
- proljev
- bolovi u trbuhu
- gubitak apetita
- umor, gubitak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- osjećaj opće slabosti i opća slabost
- teškoće pri spavanju (nesanica)

- bol u mišićima i nelagoda
- bol u zglobovima
- kašalj
- iritacija nosa ili curenje iz nosa
- osip na koži
- gubitak kose.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba i mogu se pokazati prilikom krvnih pretraga):

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija) ili nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- porast u razinama jetrenih enzima
- smanjenje broja trombocita, krvnih pločica važnih za zgrušavanje krvi (trombocitopenija).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- poremećaji jetre, poput žutice, uvećane ili masne jetre, upale (hepatitis)
- upala gušterače (pankreatitis)
- razgradnja mišićnog tkiva.

Rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- porast razina enzima zvanog amilaza

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- utrnulost, osjećaj trnaca na koži (mravinjanje)
- osjećaj slabosti u udovima
- kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i izgledati kao male mete (tamne točke u središtu, okružene svijetlim područjem s tamnim prstenom na rubu) (multiformni eritem)
- široko rasprostranjen osip s mjehurićima i ljuštenjima kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) i u težim oblicima koji uzrokuju ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (toksična epidermalna nekroliza)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- zatajenje stvaranja novih crvenih krvnih stanica iz koštane srži (izolirana aplazija crvenih krvnih stanica).

Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Kombinirana terapija kao što je Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

Simptomi infekcije i upale

Stare infekcije mogu se razbuktati

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističke infekcije). Takve su infekcije možda bile "tihe" pa ih oslabljen imunološki sustav nije prepoznao prije početka liječenja. Nakon početka liječenja imunološki sustav jača i može se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju vrućicu te neke od sljedećih simptoma:

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (autoimuni poremećaji). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti i više mjeseci nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeran nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

U slučaju pojave bilo kojeg simptoma infekcije i upale ili bilo kojeg od gore navedenih simptoma potrebno se odmah obratiti svom liječniku. Bolesnik ne smije uzimati druge lijekove za infekciju prije nego li se savjetujete sa svojim liječnikom.

Problemi s kostima

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove osteonekroza. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju. Do osteonekroze može doći u slučaju:

- da su bolesnici uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- da uzimaju protuupalne lijekove zvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako im je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su suviše pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- ukočenost u zglobovima
- stalna tupa bol i povremeni bolovi (posebice u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

U slučaju pojave nekih od ovih simptoma potrebno je obavijestiti svog liječnika.

Na koji način je lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Kivexa. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 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 Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje važnog identificiranog rizika preosjetljivosti na djelatnu tvar abakavir, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika, što uključuje Karticu za bolesnika u sklopu pakiranja lijeka i edukacijske materijale za zdravstvene radnike.

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 Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 05. siječnja 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical, 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 siječnju 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg
filmom obložene tablete
(abakavir, lamivudin)**

Datum: Siječanj 2017.

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 Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 05. siječnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg kao dio kombinacijske antiretrovirusne terapije.

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

Lijek pripada skupini antivirusnih lijekova za sistemsko liječenje.

Abakavir i lamivudin su inhibitori nukleozid reverzne transkriptaze (NRTI), te su snažni selektivni inhibitori replikacije HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). I abakavir i lamivudin se metaboliziraju dosljedno intrastaničnom kinazom u svoje aktivne metabolite, 5'-trifosfate (TP) koji su aktivni spojevi. Lamivudin-TP i karbovir-TP (aktivni trifosfatni oblik abakavira) su supstrati i kompetitivni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (RT). Međutim, njihovo glavno protuvirusno djelovanje odvija se kroz inkorporiranje monofosfatnog oblika u lanac virusne DNK, što rezultira prekidom tog lanca. Trifosfati abakavira i lamivudina pokazuju značajno manji afinitet za DNK polimeraze stanice domaćina.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene 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 Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete nositelja odobrenja ViiV Healthcare UK Limited, odobrenog 2004. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical su filmom obložene tablete koje sadrže 600 mg abakavira i 300 mg lamivudina, pakirane u Al-PVC/PE/PVDC blistere, u kutiju. Pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalinična celuloza, natrijev škroboglikolat (tip A), povidon (E1201), magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza (E464), makrogol 400 (E1521), titanijev dioksid (E171), boja Sunset Yellow Aluminium lake (E110).

II.2 Djelatna tvar

Abakavir

Djelatna tvar abakavir, nije opisana u Europskoj farmakopeji (Ph.Eur.).

Abakavir je bijeli do svijetlo smeđi prašak, djelomično topljiv u metanolu, slabo topljiv u tetrahidofuranu i etanolu, gotovo netopljiv u izopropanolu. Molekula abakavira ima dva kiralna centra.

Za djelatnu tvar abakavir 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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za abakavir obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Dodatno je propisan zahtjev za ispitivanje mikrobiološke kakvoće.

Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka za četiri serije abakavira koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija abakavira. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 30 mjeseci.

Lamivudin

Djelatna tvar lamivudin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Lamivudin je bijela do bezbojna krutina, topljiv u vodi, djelomično topljiv u metanolu i slabo topljiv etanolu 96%.

Za djelatnu tvar lamivudin 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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za lamivudin obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Dodatno je propisan zahtjev za ispitivanje mikrobiološke kakvoće.

Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija lamivudina. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 5 godina.

II.3 Lijek

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete su narančaste, filmom obložene tablete, u obliku kapsule, dimenzija približno 19,4 mm x 10,4 mm.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Kivexa proizvođača Glaxo Operations UK Ltd., UK ili Glaxo Wellcome S.A., Španjolska. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije.

Pomoćne tvari su pažljivo odabrane kako bi se postiglo odgovarajuće oslobađanje djelatnih tvari, stabilnost lijeka te dobila odgovarajuća formulacija (čvrsti farmaceutski oblik s neposrednim oslobađanjem) što odgovara referentnom lijeku *in vivo* i *in vitro*. Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom, britanskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda. Dostavljeni su certifikati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Provedeno je ispitivanje fotostabilnosti jedne serije lijeka u komercijalnom pakiranju te je zaključeno da je lijek fotostabilan. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Kivexa te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

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 abakavira i lamivudina već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari abakavira i lamivudin, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete u promet dostavljeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije. Budući da se lijek uzima neovisno o hrani, ispitivanje bioekvivalencije provedeno natašte se smatra dostatnim

prema EMA smjernici *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete uspoređen je s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Kivexa 600 mg/300 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja ViiV Healthcare UK Limited, UK, s tržišta Francuske.

Provedeno je randomizirano, uravnoteženo, otvoreno, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta jačine 600 mg/300 mg ispitivanog lijeka i referentnog lijeka na tašte, u 32 zdrava muška dobrovoljca (19-41 godine, ITM 18.6 – 28.5 kg/m²) s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzeti su 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00 sati nakon doziranja lijeka. U uzorcima su se određivale djelatne tvari abakavir i lamivudin („parent“). Nije bilo devijacija protokola. Prije doziranja u prvom periodu jedan ispitanik je opravdano zamijenjen. Od svih ispitanika koji su dozirani, 3 ispitanika nisu završila oba perioda ispitivanja te su isključeni iz statističke analize farmakokinetičkih parametara, što je u skladu s protokolom. Broj ispitanika (izračunat na temelju *Intra-Subject C.V* ~ 17% za abakavir i lamivudin) je prihvatljiv.

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

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za **abakavir**:

Tretman	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	16071 ± 2808	16393 ± 2804	5829 ± 1548	1.5 (0.5 – 3.5)
Referentni lijek	16334 ± 3093	16698 ± 3069	5535 ± 1103	1.5 (0.5 – 4.0)
*Omjer (90% CI)	0.99 (0.96 – 1.02)	-	1.04 (0.97 – 1.13)	-
<p>AUC_{0-t} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.</p> <p>AUC_{0-∞} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.</p> <p>C_{max} Najveća koncentracija analita u plazmi.</p> <p>t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.</p>				
* In-transformirane vrijednosti				

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za **lamivudin**:

Tretman	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	14100 ± 3245	14737 ± 3177	3001 ± 637	1.75 (1.0 – 4.0)
Referentni lijek	14489 ± 3556	15086 ± 3522	3009 ± 718	2.0 (1.25 – 5.0)

*Omjer (90% CI)	0.98 (0.94 – 1.02)	-	1.01 (0.95 – 1.06)	-
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			

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije su u skladu sa smjernicom (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) propisanim granicama 80%-125% te se može zaključiti da je lijek Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete bioekvivalentan referentnom lijeku *Kivexa 600 mg/300 mg film-coated 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 Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14.

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 Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalencija lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical s referentnim lijekom Kivexa.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Abakavir/Lamivudin Alpha-Medical 600 mg/300 mg filmom obložene tablete 05. siječnja 2017. godine.