

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Dowim 25 mg filmom obložene tablete
Dowim 50 mg filmom obložene tablete
Dowim 100 mg filmom obložene tablete
(sitagliptin)

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

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

Što je Dowim i za što se koristi?

Dowim je generički lijek. To znači da je Dowim esencijalno sličan referentnom lijeku Januvia 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložena tableta 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.

Dowim pomaže sniziti šećer u krvi, koji je previsok zbog šećerne bolesti tipa 2. Ovaj lijek se može uzimati sam ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima (inzulinom, metforminom, sulfonilurejama ili glitazonima) koji snižavaju šećer u krvi.

Kako djeluje Dowim?

Dowim sadrži djelatnu tvar sitagliptin, koja pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil-peptidaze 4), koji snižavaju razine šećera u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Kako se primjenjuje Dowim?

Dowim su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta.

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 100 mg, jedanput na dan. Ovaj lijek se može uzimati sa ili bez hrane i pića.

Bolesnicima koji imaju tegobe s bubrežima, liječnik može propisati niže doze (kao što su 25 mg ili 50 mg).

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Dowim?

Budući da je Dowim generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su usporedna disolucijska ispitivanja predmetnog lijeka s referentnim lijekom kojima je dokazano da je lijek Dowim istovjetan referentnom lijeku Januvia. Kada djelatna tvar pokazuje visoku topljivost i potpunu apsorpciju (pripada BCS klasi I) tada je istovjetnost s referentnim lijekom moguće dokazati na temelju usporednih disolucijskih ispitivanja, bez potrebe za provođenjem kliničkog ispitivanja.

Koje su moguće nuspojave lijeka Dowim?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Dowim može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Dowim odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Dowim odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Januvia. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Dowim veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i 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 Dowim?

Kako bi se osiguralo da se Dowim 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 Dowim, 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 Dowim

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Dowim 25 mg filmom obložene tablete, Dowim 50 mg filmom obložene tablete i Dowim 100 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. travnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Dowim, 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 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Dowim 25 mg filmom obložene tablete
Dowim 50 mg filmom obložene tablete
Dowim 100 mg filmom obložene tablete
(sitagliptin)**

Datum: Svibanj 2021.

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 Dowim 25 mg filmom obložene tablete, Dowim 50 mg filmom obložene tablete i Dowim 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 26. travnja 2021. godine.

Ovaj lijek je indiciran u odraslih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2 za poboljšanje regulacije glikemije:

kao monoterapija

- u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih samo dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

kao dvojna peroralna terapija, u kombinaciji

- s metforminom kada dijeta i tjelovježba uz samo metformin ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
- sa sulfonilurejom kada dijeta i tjelovježba uz najvišu podnošljivu dozu same sulfonilureje ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije, a metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
- s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ) (tj. tiazolidindionom), kada je primjena agonista PPAR γ primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz samo agonist PPAR γ ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

kao trojna peroralna terapija, u kombinaciji

- sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta i tjelovježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
- s agonistom PPAR γ i metforminom kada je primjena agonista PPAR γ primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

Dowim je također indiciran kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina) kada dijeta i tjelovježba uz stabilnu dozu inzulina ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

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

Djelatna tvar sitagliptin pripada skupini oralnih antihyperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije opažena s ovim lijekom vjerojatno je posredovana povišenjem razina aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP), tijekom dana se izlučuju u crijevima, a njihove razine rastu nakon obroka. Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povišena, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače putem unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP. U životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 dokazano je da liječenje s GLP-1 ili inhibitorima DPP-4 poboljšava odgovor beta stanica na glukozu te stimulira biosintezu i otpuštanje inzulina. S višim razinama inzulina poboljšava se unos glukoze u tkiva. Uz to, GLP-1 snižava lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Zbog

snižene koncentracije glukagona, uz istodobno povišene razine inzulina, smanjuje se proizvodnja glukoze u jetri, što dovodi do sniženja razina glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a su ovisni o glukozi, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne opaža stimulacija otpuštanja inzulina niti supresija lučenja glukagona putem GLP-1. I za GLP-1 i za GIP vrijedi da stimuliraju otpuštanje inzulina čim se razina glukoze u krvi povisi iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne ometa normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4 koji brzo hidrolizira inkretinske hormone u neaktivne oblike. Sitagliptin sprečava hidrolizu inkretinskih hormona putem DPP-4, čime povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u plazmi. Podizanjem aktivnih inkretinskih razina, sitagliptin povećava otpuštanje inzulina i snižava razine glukagona ovisno o razini glukoze. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 s hiperglikemijom, ove promjene u razinama inzulina i glukagona dovode do sniženja hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te nižih koncentracija glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozi i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze u krvi niske i mogu dovesti do hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i u normalnih ispitanika. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Dowim 25 mg filmom obložene tablete, Dowim 50 mg filmom obložene tablete i Dowim 100 mg filmom obložene tablete 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 Januvia 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložena, nositelja odobrenja Merck Sharp and Dohme B.V., odobrenog prvi put 2007. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Dowim su filmom obložene tablete koje sadrže 25 mg, 50 mg ili 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata. Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 28 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete mikrokristalična celuloza (E460), kalcijev hidrogenfosfat (E341), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b) i natrijev stearilfumarat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar sitagliptinklorid hidrat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Sitagliptinklorid hidrat je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, topljiv u vodi, vrlo teško topljiv u etanolu i gotovo netopljiv u heksanu. Blago je higroskopan te ima jedan kiralni centar.

Za djelatnu tvar sitagliptinklorid hidrat 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 i metode analize sitagliptinklorid hidrata su u skladu sa zahtjevom kakvoće i metodama analize proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisano ispitivanje proizvođača lijeka koje je ocijenjeno prihvatljivim. Priloženi su rezultati analize za tri serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na dvije serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, uz čuvanje u dobro zatvorenom originalnom spremniku, zaštićeno od svjetlosti.

II.3 Lijek

Dowim 25 mg filmom obložene tablete su okrugle, narančaste, konveksne filmom obložene tablete promjera oko 6 mm s oznakom "25" na jednoj strani.

Dowim 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, narančaste, konveksne filmom obložene tablete promjera oko 8 mm s oznakom "50" na jednoj strani.

Dowim 100 mg filmom obložene tablete su okrugle, narančaste, konveksne filmom obložene tablete promjera oko 10 mm s oznakom "100" na jednoj strani.

Lijek je razvijen po uzoru na referentni lijek Januvia 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Merck Sharp and Dohme B.V. Priloženi su usporedni rezultati oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog lijeka (sve tri jačine) i referentnog lijeka Januvia (sve tri jačine) u standardnim vodenim medijima. U svim medijima za sve jačine ispitivanog i referentnog lijeka oslobođeno je više od 85% sitagliptinklorid hidrata u vremenu 15 minuta te je utvrđeno da oba lijeka imaju sličan profil oslobađanja djelatne tvari.

Postupak proizvodnje lijeka je suha granulacija. Odgovarajuće je opisan te su naznačeni parametri procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka za sve tri jačine prijavljenog lijeka koji sadrže iste parametre ispitivanja. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu s ICH smjernicama.

Dostavljeni su rezultati analize za po dvije serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama. Rezultati ispitivanja foto-stabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva sitagliptina su dobro poznata. Budući da je sitagliptin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo nova neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Podnositelj zahtjeva je dostavio procjenu rizika za okoliš. Podnositelj nije sam napravio ispitivanja procjene rizika za okoliš, već se u svojoj procjeni referira na javno dostupno izvješće o ocjeni referentnog lijeka Januvia, odobrenog centraliziranim postupkom. S obzirom da je PEC_{sw} vrijednost sitagliptina u predmetnoj indikaciji (0,5 µg/L) bila veća od granične vrijednosti (0,01 µg/L), provedena su ispitivanja faze II. Prilikom ocjene dokumentacije za davanje odobrenja lijeka Januvia bila su zatražena su dodatna ispitivanja procjene za okoliš. CHMP je konačno zaključio kako je rizik za okoliš (pogotovo površinske vode) sitagliptina zanemariv. Ishod ERA-e nije utjecao na uvrštavanje posebnih upozorenja o zbrinjavanju lijeka ili njegove ambalaže u informacije o lijeku.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju, umjesto ispitivanja bioekvivalencije za lijekove Dowim 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete, podnositelj je podnio zahtjev za njegovim izostavljanjem na temelju *BCS-based biowaiver*-a sukladno smjernici „*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Djelatna tvar sitagliptin kod predmetnog lijeka je u obliku soli hidroklorid monohidrata, dok je kod referentnog lijeka u obliku soli fosfata monohidrata. Obje soli pokazuju visoku topljivost te se ne očekuje utjecaj na bioraspoloživost lijeka. Neovisno o soli, sitagliptin spada pod BCS klasu I zbog čega je *BCS-based biowaiver* prihvatljiv sukladno smjernici „*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**). Dodatno, za sitagliptin postoji *product-specific guidance* (EMA/CHMP/158934/2016), gdje je navedeno da sitagliptin spada u BCS klasu I (sitagliptin pokazuje visoku topljivost i potpunu apsorpciju).

Ispitivanje topivosti sitagliptina pokazalo je da zadovoljava uvjete topljivosti BCS klase I obzirom da se maksimalna pojedinačna doza sitagliptina u potpunosti otopi u 250 ml pufera u pH rasponu od 1-7.

Temeljem informacija o referentnom lijeku, podaci o permeabilnosti potvrđuju da sitagliptin zadovoljava uvjete permeabilnosti BCS klase I obzirom da se apsorbira više od 85% lijeka.

U dostavljenim disolucijskim ispitivanjima i predmetni (25 mg, 50 mg i 100 mg) i referentni lijek (25 mg, 50 mg i 100 mg) su pokazali vrlo brzo oslobađanje, odnosno više od 85% u 15 minuta u sva 3 medija (pH 1,2, 4,5 i 6,8) čime se može zaključiti da su profili oslobađanja slični bez matematičkog izračuna.

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 Dowim.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Dowim odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Januvia 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložena čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Usporednim disolucijskim ispitivanjima predmetnog lijeka (jačina 25 mg, 50 mg i 100 mg) s referentnim lijekom (jačina 25 mg, 50 mg i 100 mg) dokazano da je lijek Dowim istovjetan referentnom lijeku Januvia.

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 Dowim 25 mg filmom obložene tablete, Dowim 50 mg filmom obložene tablete i Dowim 100 mg filmom obložene tablete 26. travnja 2021. godine.