

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Escontral 5 mg filmom obložene tablete (desloratadin)

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

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

Što je Escontral i za što se koristi?

Escontral je generički lijek. To znači da je Escontral esencijalno sličan referentnom lijeku Aerius 5 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.

Escontral se koristi za ublažavanje simptoma povezanih s alergijskim rinitisom (upala nosnih putova uzrokovana alergijom, na primjer, kod peludne groznice i alergije na grinje) u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina. Ti simptomi uključuju kihanje, curenje ili svrbež nosa, svrbež nepca te svrbež, crvenilo i suženje očiju.

Escontral se također koristi za ublažavanje simptoma povezanih s urtikarijom (promjene na koži uslijed alergije). Ti simptomi uključuju svrbež i koprivnjaču.

Simptomi su ublaženi tijekom čitavog dana, što pomaže da bolesnik nastavi s normalnim dnevnim aktivnostima i da normalno spava.

Kako djeluje Escontral?

Escontral sadrži djelatnu tvar desloratadin, koji je antihistaminik, tj. lijek protiv alergije. Pomaže u kontroli alergijske reakcije i njezinih simptoma, a ne izaziva pospanost.

Kako se primjenjuje Escontral?

Escontral su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta, a mogu se uzeti uz ili bez obroka. Tabletu je potrebno progutati cijelu.

Preporučena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Za detaljne informacije o doziranju 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 Escontral?

Budući da je Escontral generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Aeries. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postigne jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Escontral?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Escontral odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Escontral odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Aeries. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Escontral 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 Escontral?

Kako bi se osiguralo da se Escontral 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 Escontral, 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 Escontral

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Escontral 5 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. prosinca 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Escontral, 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 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Escontral 5 mg filmom obložene tablete
(desloratadin)**

Datum: Siječanj 2019.

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 Escontral 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 20. prosinca 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina za ublažavanje simptoma povezanih s alergijskim rinitisom i urtikarijom.
Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Escontral je desloratadin, dugodjelujući antagonist histamina bez sedativnog učinka, sa selektivnim antagonističkim djelovanjem na periferne H₁-receptore. Nakon peroralne primjene, desloratadin selektivno blokira periferne histaminske H₁-receptore budući da ne prodire u središnji živčani sustav.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Escontral 5 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 Aerius 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme Ltd., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2001. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Escontral su filmom obložene tablete koje sadrže 5 mg desloratadina, pakirane su u prozirni (PVC/PE/PVDC//Al) blister, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, magnezijev stearat i bezvodni koloidni silicijev dioksid. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su Opadry blue 03A30735 (hipromeloza 6cP, titanijev dioksid (E171), mikrokristalična celuloza, stearatna kiselina, boja Indigo Carmine (E132)) i pročišćena voda.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar desloratadin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Desloratadin je bijeli do gotovo bijeli prašak, vrlo teško topljiv do gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u etanolu (96 %-tni), teško do vrlo teško topljiv u heptanu. Desloratadin iskazuje polimorfizam i smjesa je Forme I i Forme II (obje forme su bioekvivalentne i imaju isti profil oslobađanja i stabilnost). Polimorfizam se kontrolira zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka.

Prijavljena su dva proizvođača djelatne tvari te je za oba proizvođača korištena 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 Ovjernice.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za desloratadin postavljen je u skladu s Ph. Eur. monografijom za desloratadin i Ph. Eur. Ovjernicom pojedinog proizvođača. Od strane proizvođača lijeka dodatno je postavljen zahtjev za veličinom čestica.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka za tri serije desloratadina jednog proizvođača te za tri serije desloratadina drugog proizvođača. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari jednog proizvođača, proizvođač lijeka se poziva na Ovjernicu, prema kojem je period retestiranja 3 godine, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je opisan u Ovjernici.

Budući da se period retestiranja djelatne tvari ne navodi u Ovjernici drugog proizvođača djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari je proveo ispitivanja stabilnosti prema ICH protokolu na više serija desloratadina. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Escontral 5 mg filmom obložene tablete su plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 6,5 mm i debljine 3,2 mm.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti formulaciju usporedivu s referentnim lijekom Aeries 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme Ltd. Tijekom razvoja formulacije predmetnog lijeka provedeno je ispitivanje kompatibilnosti djelatne tvari i pomoćnih tvari te su odabrane pomoćne tvari za razvoj stabilne formulacije. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

In vivo ispitivanjem bioekvivalencije potvrđena je bioekvivalentnost tableta lijeka Escontral i tableta referentnog lijeka Aeries u uvjetima natašte.

Proizvodni postupak je standardni postupak (postupak direktnog komprimiranja) koji je utvrđen tijekom razvoja proizvodnog postupka, adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće pri puštanju lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik, a u skladu s Europskom farmakopejom i ICH Q6A smjernicom. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po 3 serije lijeka s djelatnom tvari oba proizvođača. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije lijeka s djelatnom tvari oba proizvođača u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni rezultati ispitivanja fotostabilnosti ne pokazuju značajne promjene u ispitivanim parametrima kod uzoraka

direktno izloženih svjetlosti, osim manje izmjene u boji. Obzirom na izmjenu u boji ispitivanje je ponovljeno s uzorcima tableta opremljenih u propisano pakiranje te nisu uočene promjene.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva desloratadina su dobro poznata. Budući da je desloradatin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna 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*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja desloratadina, 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 (1766 i 1818) te sinopsis jednog dodatnog ispitivanja bioekvivalencije (210-10). Ispitivanja bioekvivalencije provedena su između predmetnog lijeka Escontral 5 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka Aerius 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme Ltd.

Ispitivanje 210-10 provedeno je 2010. godine. 24 ispitanika uključena su u analizu (od 28), a rezultati su potvrdili bioekvivalentnost ispitivanog i referentnog lijeka. Zbog utvrđenih odstupanja od dobre kliničke prakse 2014. godine u kliničkom centru koje je provelo ovo ispitivanje bioekvivalencije, sva ispitivanja provedena u tom centru se smatraju nevažecim. Stoga je bilo nužno provesti novo ispitivanje bioekvivalencije.

Ispitivanje 1766 provedeno je 2014. godine. 19 ispitanika uključeno je u analizu (od 24, 1 ispitanik je imao pozitivan nalaz na droge, 1 se povukao iz osobnih razloga, 1 zbog nuspojava, a 2 ispitanika su imala *pre-dose* vrijednosti $>5\% C_{max}$ te su u skladu s protokolom povučeni). U ovom ispitivanju bioekvivalencija nije dokazana za parametar C_{max} (interval pouzdanosti: 78.00 - 90.98%). Stoga je provedeno novo ispitivanje bioekvivalencije (1818).

Ispitivanje 1818 provedeno je 2015. godine. 32 ispitanika su uključena u analizu (od 36), a rezultati su potvrdili bioekvivalentnost ispitivanog i referentnog lijeka.

Ispitivanja 1766 i 1818 su prema metodama identična osim što je u ispitivanju 1818 povećan broj ispitanika te uključene dodatne točke uzorkovanja budući da su ta dva razloga navedena

kao obrazloženje odstupanja rezultata intervala pouzdanosti za C_{max} izvan definiranih granica 80-120% u ispitivanju 1766.

U ispitivanju 1766 osim malog broja ispitanika (19 preostalih u statističkoj analizi), medijan t_{max} za ispitivani lijek uočen je nakon 5 sati a bio je očekivan nakon 3 sata prema SmPC-u referentnog lijeka zbog čega je uzorkovanje oko 5-tog sata bilo relativno rijetko (u 4.5, 5, 6, 8 h), svakako nedovoljno često za C_{max} . Zbog ovoga nije „ulovljena“ prava vrijednost C_{max} nego manja.

Podnositelj je adekvatno obrazložio moguće uzroke „pada“ dokazivanja bioekvivalencije. Obzirom da je u ispitivanju 1766 zaista više od 50% ispitanika (10/19) imalo t_{max} u petom satu ili kasnije, učestalost uzorkovanja ne može se smatrati dostatnom za adekvatno određivanje vrijednosti C_{max} u velikog broja ispitanika. Budući da uzrok dobivenih rezultata nije samo malen broj ispitanika (mala statistička snaga za potvrdu hipoteze o bioekvivalentnosti) već i sam dizajn ispitivanja, kombinirana analiza ovih dvaju ispitivanja bioekvivalencije ne smatra se nužnom.

Ispitivanje bioekvivalencije 1818

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 5 mg natašte, u 36 odraslih zdravih muških i ženskih ispitanika (nepušača), s periodom ispiranja od 24 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.5, 1, 1.5, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.33, 3.67, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 12, 16, 24, 48 i 72 sata nakon primjene lijeka (dok u ispitivanju bioekvivalencije 1766 nisu uzimani uzorci 5.5., 6.5 i 7 sati nakon primjene lijeka). S obzirom da je t_{max} u ispitivanju 1766 za ispitivani lijek uočen nakon 5 sati (a bio očekivan nakon 3 sata prema SmPC-u referentnog lijeka), raspored uzorkovanja upotpunjen je s tri dodatne točke mjerenja oko 5-og sata u ispitivanju 1818 kako bi se preciznije „ulovila“ stvarna vrijednost C_{max} .

U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar desloratadin.

34 ispitanika završila su ispitivanje, a podaci za 32 ispitanika uključeni su u farmakokinetičku i statističku analizu. 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.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [g/ml/h]	AUC _{0-∞} [g/ml/h]	C _{max} [g/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	61370.94±24127.65	/	3612.44±1304.49	5.00 (1.00-6.50)
Referentni lijek	62989.34±31005.98	/	3538.68±1518.88	3.00 (1.00-7.00)
*Omjer (90% CI)	102.26% (97.03-107.77%)	/	104,24% (98.45-110.36%)	

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t=72 h.
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.

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

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 Escontral.

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 upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za Escontral direkt 2,5 mg i Escontral direkt 5 mg raspadljive tablete za usta, koje je prethodno prihvaćeno od strane HALMED-a.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Escontral odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Aeries 5 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Escontral i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Escontral s referentnim lijekom Aeries.

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 lijeka Escontral 5 mg filmom obložene tablete 20. prosinca 2018. godine.