

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Niksol 4 mg tvrde kapsule

Niksol 8 mg tvrde kapsule

(silodozin)

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

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

Što je Niksol i za što se koristi?

Niksol je generički lijek. To znači da je Niksol esencijalno sličan referentnom lijeku Silodyx 4 mg; 8 mg tvrde kapsule 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.

Niksol se primjenjuje u odraslih muškaraca za liječenje urinarnih simptoma povezanih s dobroćudnim povećanjem prostate (hiperplazija prostate), kao što su:

- otežan početak mokrenja,
- osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura,
- učestala potreba za mokrenjem, čak i noću.

Kako djeluje Niksol?

Niksol sadrži djelatnu tvar silodozin koji pripada skupini lijekova koji se zovu blokatori alfa1A-adrenergičkih receptora.

Niksol se selektivno veže za receptore koji se nalaze u prostati, mokraćnom mjehuru i mokraćnoj cijevi. Blokiranjem ovih receptora, Niksol uzrokuje opuštanje glatkih mišića u tim tkivima. To olakšava mokrenje i ublažava simptome.

Kako se primjenjuje Niksol?

Niksol su tvrde kapsule, uzimaju se kroz usta, s hranom, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Kapsulu se ne smije otvarati niti žvakati, nego ju je potrebno progutati cijelu, po mogućnosti uz čašu vode.

Preporučena doza je jedna kapsula lijeka Niksol 8 mg na dan.

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 Niksol?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Niksol?

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

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

Na koji način je Niksol odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Niksol 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 Niksol, 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 Niksol

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Niksol 4 mg tvrde kapsule i Niksol 8 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 18. svibnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Niksol, 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 lipnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Niksol 4 mg tvrde kapsule
Niksol 8 mg tvrde kapsule
(silodozin)**

Datum: Lipanj 2020.

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 Niksol 4 mg tvrde kapsule i Niksol 8 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 18. svibnja 2020. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP) u odraslih muškaraca.

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

Djelatna tvar u lijeku Niksol, silodozin, je visoko selektivan prema α_{1A} -adrenergičkim receptorima koji se primarno nalaze u ljudskoj prostati, dnu mokraćnog mjehura, vratu mokraćnog mjehura, kapsuli prostate i prostatičnom dijelu uretre. Blokada ovih α_{1A} -adrenergičkih receptora dovodi do opuštanja glatkih mišića u ovim tkivima i tako smanjuje otpor na izlazu iz mokraćnog mjehura, a da pritom ne utječe na kontraktilnost glatkih mišića detruzora. To uzrokuje poboljšanje simptoma i kod zadržavanja mokraće (iritativnih) i mokrenja (opstruktivnih) (simptomi donjeg dijela mokraćnog trakta) povezanih s benignom hiperplazijom prostate. Silodozin ima znatno slabiji afinitet prema α_{1B} -adrenergičkim receptorima koji se primarno nalaze u kardiovaskularnom sustavu. Pokazalo se *in vitro* da je omjer vezanja silodozina za $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ (162:1) krajnje visok.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Niksol 4 mg tvrde kapsule i Niksol 8 mg tvrde kapsule 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 Silodyx 4 mg; 8 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Recordati Ireland Ltd., odobrenog 2010. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Niksol su tvrde kapsule koje sadrže 4 mg, odnosno 8 mg silodozina, pakirane su u PVC/PE/PVDC//Al blistere, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 30 tvrdih kapsula.

Pomoćne tvari sadržaja kapsula su prethodno geliran kukuruzni škrob, manitol (E421), natrijev laurilsulfat, gliceroldibehenat. Pomoćne tvari u ovojnici kapsule su želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) (samo kod Niksol 4 mg tvrdih kapsula). Pomoćne tvari u tinti za označavanje su šelak (E904), propilenglikol (E1520), amonijak, koncentrirana otopina (E527), željezov oksid, crni (E172), kalijev hidroksid (E525).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar silodozin nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Silodozin je bijeli ili gotovo bijeli kristalični prašak, lako topljiv u kloroformu, etanolu i metanolu, topljiv u acetonu, umjereno topljiv u acetonitrilu i etilacetatu, gotovo netopljiv u heptanu i vodi. Silodozin ima jedan kiralni centar, a djelatna tvar je R-enantiomer.

Za djelatnu tvar silodozin 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 silodozin obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka je dodatno propisao ispitivanja raspodjele veličine čestica, polimorfne forme i mikrobiološke kakvoće.

Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za dvije serije djelatne tvari koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, uz čuvanje u spremniku koji osigurava zaštitu od svjetlosti.

II.3 Lijek

Niksol 4 mg tvrde kapsule su žute, neprozirne, tvrde želatinske kapsule veličine 3, približnih dimenzija 15,9 mm x 5,8 mm, s crnom oznakom "4" na kapici.

Niksol 8 mg tvrde kapsule su bijele, neprozirne, tvrde želatinske kapsule veličine 0, približnih dimenzija 21,7 mm x 7,6 mm, s crnom oznakom "8" na kapici.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti formulaciju generički ekvivalentnu referentnom lijeku Silodyx (nositelja odobrenja Recordati Ireland Ltd.). Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 8 mg. Za nižu dozu (4 mg) prihvaćeno je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije budući su zadovoljeni svi uvjeti u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr** te je priloženim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog lijeka jačina 8 mg i 4 mg demonstrirana sličnost profila oslobađanja između dvije jačine lijeka.

Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama te su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije obje jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri proizvodne serije obje jačine lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da je lijek osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca, uz čuvanje u originalnom pakiranju (blisteru i vanjskoj kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Niksol je generički lijek referentnog lijeka Silodyx 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 silodozina, 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 dostavljeno je izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, jačine 8 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Silodyx 8 mg hard capsule*, nositelja odobrenja Recordati Ireland Ltd., s tržišta Grčke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 8 mg, dok je za jačinu od 4 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- farmakokinetika silodozina je linearna unutar terapijskog raspona doza
- obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti te je sastav svih jačina lijeka kvantitativno proporcionalan
- disolucijski profili su slični između jačine 4 mg i jačine 8 mg za koju je provedeno ispitivanje bioekvivalencije.

Provedeno je jedno randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze (8 mg) između ispitivanog i referentnog lijeka, u uvjetima nakon standardiziranog obroka, s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 zdravih muškaraca, od kojih je 28 završilo ispitivanje i uključeno je u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.33, 0.67, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, i 48.00 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar silodozin. 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-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	327.723 ± 124.737	335.100 ± 125.708	56.537 ± 19.759	2.67 (0.67 - 5.00)
Referentni lijek	333.171 ± 117.760	341.608 ± 119.527	56.801 ± 19.361	3.00 (1.00 - 5.00)
*Omjer (90% CI)	97.92% (92.22- 103.97)		98.98% (92.41- 106.02)	
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

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} 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 *fed* uvjetima.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu 4 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačine 8 mg i jačine 4 mg. Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Zaključeno je kako su profili oslobađanja za obje jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 8 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 4 mg.

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 Niksol.

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 Niksol odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Silodyx 4 mg; 8 mg tvrde kapsule čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između Niksol 8 mg tvrdih kapsula i kapsula referentnog lijeka (jačine 8 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Niksol 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 Niksol 4 mg tvrde kapsule i Niksol 8 mg tvrde kapsule 18. svibnja 2020. godine.