

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Phan 62,5 mg filmom obložene tablete Phan 125 mg filmom obložene tablete (bosentan)

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

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

Što je Phan i za što se koristi?

Phan je generički lijek. To znači da je Phan esencijalno sličan referentnom lijeku Tracleer 62,5 mg; 125 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.

Phan se koristi za liječenje:

- Plućne arterijske hipertenzije (PAH): PAH je bolest u kojoj jako suženje krvnih žila u plućima izaziva visok krvni tlak u krvnim žilama (plućnim arterijama) koje prenose krv od srca prema plućima. Taj tlak smanjuje količinu kisika koja u plućima ulazi u krv i na taj način otežava fizičku aktivnost. Phan širi plućne arterije što olakšava srcu pumpanje krvi kroz njih. Na taj način snižava krvni tlak i olakšava simptome.

Phan se koristi za liječenje bolesnika s III. stupnjem plućne arterijske hipertenzije (PAH) kako bi se poboljšala fizička sposobnost u naporu (sposobnost izvođenja tjelesne aktivnosti) i simptomi. Stupanj odražava ozbiljnost bolesti: „III. stupanj“ uključuje značajna ograničenja fizičke aktivnosti. Dokazana su neka poboljšanja i u bolesnika s II. stupnjem PAH. „II. stupanj“ uključuje lagano ograničenje fizičke aktivnosti. PAH za koju je Phan indiciran može biti:

- primarna (bez poznatog uzroka ili obiteljska);
 - uzrokovana sklerodermijom (također nazvanom i sistemska skleroza, bolest s abnormalnim rastom vezivnog tkiva koje podržava kožu i druge organe);
 - uzrokovana kongenitalnim (urođenim) srčanim defektima sa šantovima (nenormalnim prolazima) koji uzrokuju nenormalan protok krvi kroz srce i pluća.
- Ulceracija na prstima: (rane na prstima ruku i nogu) koje se javljaju kod odraslih oboljelih od sklerodermije. Također smanjuje pojavljivanje novih ulceracija na prstima ruku i nogu.

Kako djeluje Phan?

Phan sadrži djelatnu tvar bosentan koji blokira prirodni hormon zvan endotelin-1 (ET-1) koji sužava krvne žile. Zbog toga Phan uzrokuje širenje krvnih žila i pripada skupini lijekova zvanih „antagonisti endotelinskih receptora“.

Kako se primjenjuje Phan?

Phan su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta, s hranom ili bez nje.

Liječenje odraslih obično započinje dozom od 62,5 mg dva puta dnevno (ujutro i navečer) tijekom prvih 4 tjedna, nakon čega će liječnik vjerojatno preporučiti uzimanje tableta od 125 mg dva puta dnevno, ovisno o reakciji bolesnika na Phan.

Za djecu od 1 godine i stariju terapija Phanom obično počinje s 2 mg po kg tjelesne težine dva puta na dan (ujutro i navečer). Preporučena doza za djecu odnosi se samo za liječenje PAH.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Phan?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Phan?

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

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

Na koji način je Phan odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Phan 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 Phan, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje rizika povezanog s primjenom lijeka Phan, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika koje se sastoje od programa kontrolirane distribucije lijeka (uključuju edukacijske materijale za propisivače i knjižicu s informacijama za bolesnika). Dodatno, u sklopu pakiranja lijeka nalazi se i Kartica s upozorenjima za bolesnika u kojoj su navedena važna sigurnosna upozorenja za bolesnika koji uzima Phan.

Edukacijski materijali dostupni su na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova i u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

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 Phan

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Phan 62,5 mg filmom obložene tablete i Phan 125 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. studenog 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Phan, 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 veljači 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Phan 62,5 mg filmom obložene tablete
Phan 125 mg filmom obložene tablete
(bosentan)**

Datum: Veljača 2018.

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 Phan 62,5 mg filmom obložene tablete i Phan 125 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 30. studenog 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) kako bi se poboljšao kapacitet fizičkog opterećenja i simptomi kod bolesnika s SZO funkcionalnim stupnjem III. Djelotvornost je dokazana kod:

- Primarne (idiopatske i naslijeđene) plućne arterijske hipertenzije
- Sekundarne plućne arterijske hipertenzije kao posljedice sklerodermije bez značajne intersticijske bolesti pluća
- Plućne arterijske hipertenzije povezane s prirođenim sistemsko-plućnim šantom i Eisenmengerovom fiziologijom

Neka su poboljšanja također zapažena kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom SZO funkcionalnog stupnja II.

Phan je također indiciran za smanjivanje broja novih ulceracija prstiju kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i aktivnom bolešću ulceracija prstiju.

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

Djelatna tvar u lijeku Phan je bosentan, dvojni antagonist endotelinskih receptora s afinitetom za endotelin A i B receptore (ET_A i ET_B). Bosentan smanjuje plućni i sistemski krvožilni otpor te tako povećava minutni volumen srca bez povećanja srčane frekvencije.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) jedan je od najjačih poznatih vazokonstriktora te može također potaknuti fibrozu, proliferaciju stanica, srčanu hipertrofiju i remodeliranje te djeluje proupalno. Ti su učinci posredovani endotelinom koji se veže na ET_A i ET_B receptore smještene na endotelu i stanicama glatkih mišića krvnih žila. Koncentracije ET-1 u tkivu i plazmi povećavaju se kod nekoliko kardiovaskularnih poremećaja i bolesti vezivnog tkiva uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, sklerodermiju, akutno i kronično zatajenje srca, ishemijsku miokarda, sistemsku hipertenziju i aterosklerozu, što ukazuje na patogenu ulogu ET-1 kod ovih bolesti. U plućnoj arterijskoj hipertenziji i zatajenju srca, u nedostatku antagonizma receptora endotelina, povišene koncentracije ET-1 snažno su povezane s težinom i prognozom tih bolesti.

Bosentan se natječe s ET-1 i drugim ET peptidima za vezanje na receptore ET_A i ET_B receptore s nešto višim afinitetom za ET_A receptore (K_i= 4,1-43 nanomola) nego na ET_B receptore (K_i = 38-730 nanomola). Bosentan djeluje specifično antagonistički na ET receptore i ne veže se za druge receptore.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Phan 62,5 mg filmom obložene tablete i Phan 125 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 Tracleer 62,5 mg; 125 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Actelion Registration Ltd, odobrenog 2002. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Phan su filmom obložene tablete koje sadrže 62,5 mg, odnosno 125 mg bosentana (u obliku bosentan hidrata), pakirane su u PVC/PE/PVdC-aluminijske blistere, u kutiju. Pakiranje lijeka Phan 62,5 mg filmom obložene tablete sadrži 14, 56 ili 112 tableta. Pakiranje lijeka Phan 125 mg filmom obložene tablete sadrži 56 ili 112 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat vrsta A, povidon (K30) i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza (HPMC 2910, hipromeloza 6cp), triacetin, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar bosentan hidrat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Bosentan hidrat je bijeli do žućkasti prašak, gotovo netopljiv u vodi i vodenim otopinama, lako topljiv u acetonu i metilenkloridu, topljiv u etanolu i etilacetatu, teško topljiv u metanolu i izopropilnom alkoholu, vrlo teško topljiv u n-heksanu. Molekula nema kiralnih centara.

Za djelatnu tvar bosentan 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 bosentan hidrat obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka je dodatno propisao ispitivanje mikrobiološke kakvoće i veličine čestica

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za više serija bosentan hidrata koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija djelatne tvari. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci, uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku koji osigurava zaštitu od svjetlosti.

II.3 Lijek

Phan 62,5 mg filmom obložene tablete su svijetlo narančaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm, s utisnutom oznakom „62,5“ na jednoj strani.

Phan 125 mg filmom obložene tablete su svijetlo narančaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete dimenzije 11,1 mm x 5,2 mm, s utisnutom oznakom „125“ na jednoj strani.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti formulaciju generički ekvivalentnu referentnom lijeku pod nazivom Tracleer 62,5 mg i 125 mg filmom obložene tablete. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 125 mg. Za nižu dozu (62,5 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 bosentan hidrata iz ispitivanog lijeka jačina 125 mg i 62,5 mg te referentnog lijeka jačine 125 mg demonstrirana sličnost u oslobađanju navedene djelatne tvari.

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 dvije proizvodne serije i na po jednoj pilot seriji obje jačine lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da je lijek fotostabilan. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 48 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Phan je generički lijek referentnog lijeka Tracleer 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 bosentana, 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, u najvećoj jačini od 125 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Tracleer 125 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Actelion Registration Ltd, s tržišta Bugarske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 125 mg, dok je za jačinu od 62,5 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- farmakokinetika bosentana je linearna u potrebnom rasponu doza
- sve jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom

- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti te je sastav svih jačina lijeka kvantitativno proporcionalan
- dostupna *in vitro* disolucijska ispitivanja pokrivaju pH raspon 1,2 – 6,8.

Provedeno je randomizirano, replikativno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 125 mg natašte, u 24 odrasla zdrava muška ispitanika (starosti 23-60 godina) s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, četiri perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24 i 36 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar bosentan. 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	8849.21 ± 3437.30	9000.36 ± 3418.10	1608.04 ± 653.05	3.50 (2.00 – 6.00)
Referentni lijek	9022.36 ± 3351.00	9515.97 ± 3378.68	1704.16 ± 674.12	3.50 (2.00 – 6.00)
*Omjer (90% CI)	98.38 (92.60 – 104.52)	98.55 (92.50 – 105.00)	94.74 (85.55 – 104.92)	
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 predefinjirani 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.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu 62,5 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 125 mg i jačine 62,5 mg te usporedni profile oslobađanja između referentnog lijeka jačine 125 mg i ispitivanog lijeka jačine 125 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 125 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 62,5 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 Phan.

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, koje je prethodno prihvaćeno.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Phan odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Tracleer 62,5 mg; 125 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Phan i tableta referentnog lijeka (na jačini od 125 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Phan 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 Phan 62,5 mg filmom obložene tablete i Phan 125 mg filmom obložene tablete 30. studenog 2017. godine.