

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Yulir 50 mg filmom obložene tablete (riluzol)

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

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

#### Što je Yulir i za što se koristi?

Yulir je generički lijek. To znači da je Yulir esencijalno sličan referentnom lijeku Rilutek 50 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.

Yulir se koristi u odraslih bolesnika koji boluju od amiotrofične lateralne skleroze (ALS). ALS je jedan oblik bolesti motoričkih neurona koji napada živčane stanice odgovorne za slanje signala mišićima, što dovodi do slabosti, propadanja mišića i paralize.

#### Kako djeluje Yulir?

Yulir sadrži djelatnu tvar riluzol koji djeluje na živčani sustav. Propadanje živčanih stanica u bolesti motoričkih neurona može biti posljedica prevelike količine glutamata (kemijskog prijenosnika) u mozgu i leđnoj moždini. Yulir blokira izlučivanje glutamata, što može pomoći u sprečavanju oštećenja živčanih stanica.

#### Kako se primjenjuje Yulir?

Yulir su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta. Preporučena doza je jedna tableta, dva puta dnevno. Tablete se uzimaju svakih 12 sati, u isto doba svakoga dana (npr. ujutro i navečer).

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 Yulir?

Budući da je Yulir generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

lijeku Rilutek. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Yulir?**

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

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

### **Na koji način je Yulir odobren?**

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

Kako bi se osiguralo da se Yulir 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 Yulir, 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 Yulir**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Yulir 50 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 14. prosinca 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Yulir, 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 prosincu 2020.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Yulir 50 mg filmom obložene tablete  
(riluzol)**

**Datum: Prosinac 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 lijeka Yulir 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 14. prosinca 2020. godine.

Ovaj lijek je indiciran za produljenje života ili vremena do uvođenja mehaničke ventilacije u bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS).

Yulir se primjenjuje samo u odraslih osoba.

Klinička ispitivanja pokazala su da Yulir produljuje preživljenje u bolesnika s ALS-om. Preživljenje je definirano kao razdoblje koje su bolesnici preživjeli bez intubacije za mehaničku ventilaciju i bez traheotomije.

Nema dokaza da Yulir ima terapijski učinak na motoričku funkciju, funkciju pluća, fascikulacije, mišićnu snagu i motoričke simptome. Yulir se nije pokazao djelotvornim u kasnim fazama ALS-a.

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

Djelatna tvar riluzol vjerojatno djeluje tako da inhibira procese povezane s glutamatom. Mehanizam djelovanja nije jasan.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Yulir 50 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 Rilutek 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Sanofi Mature IP, odobrenog prvi put 1996. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Yulir su filmom obložene tablete koje sadrže 50 mg riluzola. Pakirane su u neprozirne PVC/PVDC/Al blistere, a svaka kutija sadrži 56 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171).

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar riluzol nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Riluzol je bijeli do svijetlo žuti prašak, topljiv u dimetilformamidu, dimetilsulfoksidu, metanolu, diklorometanu, umjereno topljiv u 0,1N HCl, vrlo slabo topljiv ili netopljiv u vodi i 0,1N NaOH.

Za djelatnu tvar riluzol 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 riluzola su u skladu sa zahtjevom kakvoće i metodama analize proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka koja su ocijenjena prihvatljivim. Priloženi su rezultati analize za šest serija djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće. Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

### **II.3 Lijek**

Yulir su bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule, ukošenih bridova, veličine  $10,1\text{mm} \pm 0,2\text{mm} \times 5,1\text{mm} \pm 0,2\text{ mm}$ , s utisnutom oznakom "381" na jednoj i oznakom "G" na drugoj strani tablete.

Lijek je razvijen po uzoru na referentni lijek *Rilutek 50 mg film-coated tablets* nositelja odobrenja Sanofi Mature IP, Francuska.

Kvalitativni sastav jezgre i ovojnica lijeka Yulir isti je kao i sastav referentnog lijeka.

Tijekom razvoja lijeka posebna pozornost je posvećena odabiru prikladnih pomoćnih tvari i odgovarajućeg proizvodnog postupka. Navedena je uloga pojedinih tvari u formulaciji te je potvrđena kompatibilnost. Dostavljeni su odgovarajući podaci o korištenim pomoćnim tvarima.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka te je dokazana njihova bioekvivalentnost.

Proizvodni postupak je standardan i jednostavan te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju iste parametre ispitivanja s istim dozvoljenim granicama za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka, osim granica za onečišćenja. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu s ICH smjernicama. Dostavljeni su i rezultati analize za tri serije 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 fotostabilnosti 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

Yulir je generički lijek referentnog lijeka Rilutek 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 riluzola, 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 dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Yulir 50 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Rilutek 50 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Sanofi Mature IP, s tržišta Francuske.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju su sudjelovala 72 zdrava muškarca, od kojih je ispitivanje završilo njih 71.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.16, 0.25, 0.33, 0.42, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00 i 36.00 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar riluzol. Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (aritmetička sredina  $\pm$  SD),  $t_{max}$  (median, raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	847.06 $\pm$ 290.06	905.30 $\pm$ 304.77	194.53 $\pm$ 96.70	1.00 (0.33 - 3.00)
Referentni lijek	830.46 $\pm$ 275.73	886.85 $\pm$ 285.83	207.72 $\pm$ 98.25	1.00 (0.25 - 4.00)
*Omjer (90% CI)	<b>101.05</b> (96.17 – 106.17)	<b>101.10</b> (96.47 – 105.95)	<b>93.47</b> (83.99 – 104.02)	

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

\* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> 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 Yulir.

## **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 Yulir odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Rilutek 50 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između filmom obloženih tableta lijeka Yulir i referentnog lijeka jačine 50 mg potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Yulir 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 lijeka Yulir 50 mg filmom obložene tablete 14. prosinca 2020. godine.