

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Alsemol 50 mg filmom obložene tablete (riluzol)

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

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

Što je Alsemol i za što se koristi?

Alsemol je generički lijek. To znači da je Alsemol esencijalno sličan referentnom lijeku *Rilutek 50 mg film-coated tablets* 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.

Alsemol je lijek koji djeluje na živčani sustav.

Koristi se u bolesnika koji boluju od amiotrofične lateralne skleroze (ALS).

Kako djeluje Alsemol?

ALS je jedan oblik bolesti motoričkih neurona koji napada živčane stanice odgovorne za slanje signala mišićima, što dovodi do slabosti, propadanja mišića i paralize.

Propadanje živčanih stanica u bolesti motoričkih neurona može biti posljedica prevelike količine glutamata (kemijskog prijenosnika) u mozgu i leđnoj moždini.

Alsemol djeluje na način da blokira izlučivanje glutamata, što može pomoći u sprječavanju oštećenja živčanih stanica.

Kako se primjenjuje Alsemol?

Alsemol su tablete, uzimaju se kroz usta.

Preporučena doza je jedna tableta, dva puta dnevno.

Tablete je potrebno uzeti svakih 12 sati, u isto doba svakoga dana (npr. ujutro i navečer).

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Alsemol?

Budući da je Alsemol generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije NO: GGL-BS-101-10, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Rilutek 50 mg film-coated tablets*, Aventis Pharma S.A., Francuska.

Koje su moguće nuspojave lijeka Alsemol?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Alsemol odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Alsemol odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Rilutek 50 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Alsemol veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Alsemol?

Kako bi se osiguralo da se Alsemol 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 Alsemol, 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 Alsemol

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Alsemol 50 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. srpnja 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Alsemol, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u rujnu 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

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

Datum: Rujan 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 Alsemol 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 30. srpnja 2019. godine.

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

Klinička ispitivanja pokazala su da Alsemol 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 Alsemol ima terapijski učinak na motoričku funkciju, funkciju pluća, fascikulacije, mišićnu snagu i motoričke simptome.

Alsemol se nije pokazao djelotvornim u kasnim fazama ALS-a.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Alsemol ispitana je samo u ALS-u. Stoga se Alsemol ne smije koristiti u bolesnika s nekim drugim oblikom bolesti motoričkih neurona.

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

Iako patogeneza ALS-a nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da glutamat (primarni ekscitatorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu) ima ulogu u odumiranju stanica u ovoj bolesti. Riluzol koji je djelatna tvar ovog lijeka, vjerojatno djeluje tako da inhibira procese povezane s glutamatom.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Alsemol 50 mg filmom obložene tablete u promet 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 lijeku *Rilutek 50 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Aventis Pharma S.A., Francuska, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1996. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Alsemol 50 mg filmom obložene tablete sadrže 50 mg riluzola. Pakirane su u neprozirne PVC/PVDC-aluminij blister kartice s 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, natrijeva kroskarmeloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Ovojnica tableta sadrži hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol 400.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar riluzol nije opisana u Europskoj farmakopeji, ali postoji monografija za riluzol u Američkoj farmakopeji.

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

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura proizvođača djelatne tvari. 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.

Dostavljen je shematski prikaz puta sinteze, dijagram tijeka postupka proizvodnje te kratki opis s podacima o veličinama serija i iskorištenjima.

Opis proizvodnog postupka ocijenjen je odgovarajućim.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih postupaka koji se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari. HPLC metode proizvođača djelatne tvari za određivanje sadržaja i onečišćenja u djelatnoj tvari razlikuju se od HPLC metode za određivanje sadržaja i sadržaja onečišćenja koja opisana u USP monografiji za riluzol. Kromatografski uvjeti HPLC metode proizvođača za određivanje sadržaja riluzola odgovaraju kromatografskim uvjetima za HPLC metodu proizvođača za određivanje sadržaja srodnih tvari.

Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar kao i metode ispitivanja od proizvođača lijeka odgovaraju zahtjevu kakvoće i metodama ispitivanja proizvođača djelatne tvari.

Dostavljeni su certifikati analiza za 3 proizvodne serije riluzola sa svim rezultatima analiza unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za 3 serije djelatne tvari u ubrzanim uvjetima te za 4 serije djelatne tvari tijekom 60 mjeseci i jednu seriju djelatne tvari tijekom 48 mjeseci u dugoročnim uvjetima. Svi rezultati ispitivanja stabilnosti bili su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Na temelju dostupnih rezultata, odobren je period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseca, bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Alsemol su bijele do gotovo bijele, filmom obložene tablete u obliku kapsule ukošenih bridova, s utisnutom oznakom '381' na jednoj strani i 'G' na drugoj strani.

Lijek je razvijen po uzoru na referentni lijek *Rilutek 50 mg film-coated tablets* proizvođača Sanofi Winthrop Industry, Francuska.

Kvalitativni sastav jezgre i ovojnica lijeka Alsemol 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.

U svrhu ispitivanja kakvoće lijeka i usporedbe rezultata s dobivenim rezultatima u *in vivo* studiji provedena je studija oslobađanja djelatne tvari iz dvije serije predmetnog lijeka Alsemol u QC mediju (0,1N HCl), a dobiveni rezultati su uspoređeni s profilima oslobađanja djelatne tvari iz referentnog lijeka. Izračunat je faktor sličnosti te je potvrđena sličnost ispitivanog i referentnog lijeka i u *in-vitro* uvjetima.

Radi boljih karakteristika protočnosti smjese i variranja mase odabrana je metoda postupka proizvodnje koja uključuje suhu granulaciju, a proizvodni postupak je odgovarajuće optimiziran.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni 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 predmetni 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.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za tri serije lijeka u ubrzanim uvjetima tijekom 6 mjeseci i dugoročnim uvjetima tijekom 36 mjeseci. Također su priloženi i rezultati ispitivanja stabilnosti *bulk-a* tableta u LDPE vreći sa vrećicom silikagela koja je uložena u troslojnu vreću u HDPE spremniku. Stabilnost *bulk-a* tableta praćena je u ubrzanim uvjetima tijekom 6 mjeseci i dugoročnim uvjetima tijekom 6 mjeseci.

Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca bez posebnih uvjeta čuvanja.

Za *bulk* tablete prihvaćen je rok valjanosti od 6 mjeseci uz čuvanje u HDPE spremniku na temperaturi ispod 25°C.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

III. NEKLINIČKI PODACI

Alsemol 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 dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Rilutek 50 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja *Aventis Pharma S.A.*, s tržišta Francuske.

U *open label*, randomiziranom, komparativnom, križnom (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je 72 zdrava muška ispitanika, starosti od 20 do 39 godina, u uvjetima natašte. Lijek (jedna doza) su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 7 dana.

Prema smjernici „*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), jedno ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte („*fasting*“) je prihvatljivo, s obzirom da se u informacijama o lijeku referentnog lijeka ne navodi primjenjuje li se lijek sa ili bez hrane, te je riječ o formulaciji s trenutnim oslobađanjem.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i 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 doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari riluzol. 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	847.06 ± 290.06	905.30 ± 304.77	194.53 ± 96.70	1.00 (0.33 - 3.00)
Referentni lijek	830.46 ± 275.73	886.85 ± 285.83	207.72 ± 98.25	1.00 (0.25 - 4.00)
*Omjer (90% CI)	101.05 (96.17 – 106.17)	101.10 (96.47 – 105.95)	93.47 (83.99 – 104.02)	
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 predefrirani 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 Alsemol.

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 za lijek *Rilutek 50 mg film coated tablets*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Alsemol odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Rilutek 50 mg film coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Alsemol tableta i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Alsemol 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 Alsemol 50 mg filmom obložene tablete 30. srpnja 2019. godine.