

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule (aprepitant)

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Aprepitant Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Aprepitant Alpha-Medical i za što se koristi?

Aprepitant Alpha-Medical ju generički lijek. To znači da je lijek Aprepitant Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku *Emend 125 mg+80 mg, capsule, hard* 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.

Aprepitant Alpha-Medical kapsule se koriste u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kombinaciji s drugim lijekovima za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (lijekovima za liječenje raka) koja je jaki ili umjereni uzročnik pojave mučnine i povraćanja (kao što su cisplatin, ciklofosamid, doksorubicin ili epirubicin).

Kako djeluje Aprepitant Alpha-Medical?

Lijek sadrži djelatnu tvar aprepitant i pripada skupini lijekova nazvanih "antagonisti neurokinin 1 (NK1) receptora". Mozak ima određeno područje koje kontrolira mučninu i povraćanje. Aprepitant Alpha-Medical djeluje tako da blokira signale koji odlaze u taj dio mozga, te tako smanjuje mučninu i povraćanje.

Kako se primjenjuje Aprepitant Alpha-Medical?

Aprepitant Alpha-Medical se uzima zajedno s drugim lijekovima kako bi se spriječila mučnina i povraćanje.

Preporučena peroralna doza lijeka je jedna kapsula od 125 mg 1 sat prije početka kemoterapije prvog dana uzimanja lijeka.

Drugi i treći dan potrebno je uzeti po jednu kapsulu od 80 mg, ujutro, ako bolesnik ne prima kemoterapiju. Ako bolesnik prima kemoterapiju, lijek je potrebno uzeti 1 sat prije početka kemoterapije.

Aprepitant Alpha-Medical se može uzimati sa ili bez hrane.

Kapsulu treba progutati cijelu uz nešto tekućine.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Aprepitant Alpha-Medical?

Budući da je Aprepitant Alpha-Medical generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Emend 125 mg capsule, hard, Merck & Dohme*, Ujedinjeno Kraljevstvo.

Koje su moguće nuspojave lijeka Aprepitant Alpha-Medical?

Budući da je Aprepitant Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Aprepitant Alpha-Medical može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Aprepitant Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Aprepitant Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Emend 125 mg capsule, hard*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Aprepitant Alpha-Medical 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 Aprepitant Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Aprepitant Alpha-Medical 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 lijek Aprepitant Alpha-Medical, 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 Aprepitant Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. travnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Aprepitant Alpha-Medical, 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 srpnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule

(aprepitant)

Datum: Srpanj 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 Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Alpha Medical d.o.o, RH, dana 30. travnja 2020. godine.

Lijek Aprepitant Alpha-Medical indiciran je za prevenciju mučnine i povraćanja povezanih s jako i umjereno emetogenom kemoterapijom raka u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg primjenjuje se kao dio kombiniranog liječenja. Primjenjuje se u sklopu režima liječenja koji uključuje kortikosteroid i antagonist 5- HT3.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule 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 *Emend 125 mg capsule, hard*, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme B.V., Ujedinjeno Kraljevstvo, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2003. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna tvrda kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta.

Jedna tvrda kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.

Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranju za trodnevnu terapiju koje sadrži jednu kapsulu od 125 mg i dvije kapsule od 80 mg u džepnom blisteru (OPA/Al/PVC//Al) s kartonskim pojačanjem, u kutiji.

Pomoćne tvari u kapsulama obje jačine su saharoza, mikrokristalična celuloza (E 460), hipromeloza (E464), poloksamer, natrijev laurilsulfat (E487), želatina, titanijev dioksid (E 171), šelak (E904), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol (E1520).

Kapsula od 125 mg također sadrži crveni željezov oksid (E 172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar aprepitant opisana je u Europskoj farmakopeji.

Aprepitant je bijeli do skoro bijeli prašak. Umjereno je topljiv u bezvodnom etanolu i gotovo netopljiv u vodi i n-heptanu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura te je HALMED-u dostavljen ASMF 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.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar kao i metode ispitivanja proizvođača lijeka odgovaraju zahtjevu kakvoće i metodama ispitivanja proizvođača djelatne tvari uz manje razlike koje su ocijenjene prihvatljivima.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda/reference na farmakopejske metode koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari. Za nefarmakopejske metode priloženi su podaci o validaciji metoda a za farmakopejske metode njihove verifikacije.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija aprepitanta. Rezultati analize su unutar postavljenih granica i međusobno usporedivi.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na tri serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku, bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Aprepitant Alpha-Medical 125 mg je neprozirna, tvrda, želatinska kapsula veličine „1“ s bijelim tijelom i ružičastom kapičicom. Na tijelu kapsule crnom tintom je otisnuta oznaka "125 mg".

Aprepitant Alpha-Medical 80 mg je neprozirna, tvrda, želatinska kapsula veličine „2“ s bijelim tijelom i bijelom kapičicom. Na tijelu kapsule crnom tintom je otisnuta oznaka "80 mg".

Razvoj lijeka temeljen je po uzoru na referentni lijek Emend tvrde kapsule nositelja odobrenja Merck Sharp and Dohm.

Predložena formulacija Aprepitant 125 mg + 80 mg tvrdih kapsula ima istu djelatnu tvar, ljekoviti oblik, jačinu i put primjene kao i referentni lijek Emend tvrde kapsule. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari nije u potpunosti jednak.

Odabrane pomoćne tvari u formulaciji lijeka su odgovarajuće opisane. Kakvoća pomoćnih tvari deklarirana je prema Ph.Eur. te je opisana njihova uloga u formulaciji.

Priloženi su odgovarajući podaci o razvoju farmaceutskog oblika, diskriminativnosti metode za oslobađanje djelatne tvari i podaci koji utemeljuju zahtjev za oslobađanje djelatne tvari. Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan i prikazan dijagramom tijeka uz navođenje procesnih parametara.

Proizvodni postupak se smatra nestandardnim a sastoji se od vaganja polaznih materijala, mljevenja suspenzije djelatne tvari i stabilizatora površine, miješanja mljevene suspenzije sa otopinom saharoze, oblaganja peleta dobivenom suspenzijom i kapsuliranja te opremanja kapsula u blistere.

Proizvodni postupak validiran je na 3 proizvodne veličine serije peleta te kapsula 80 mg i 125 mg.

Dostavljeni su zajednički zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti za obje jačine kapsula. Zahtjevima kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik u skladu s Ph. Eur i s ICH smjernicama.

Proizvođač je razvio vlastite HPLC metode za identifikaciju, određivanje sadržaja, oslobađanje djelatne tvari i srodne tvari te UV metodu identifikacije.

Metode su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije Aprepitant 80 mg tvrdih kapsula te za tri serije Aprepitant 125 mg tvrdih kapsula ispitanih prema zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu s postavljenim zahtjevom kakvoće.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja ubrzane i dugoročne stabilnosti obje jačine kapsula. Ispitivanje stabilnosti je provedeno u skladu s važećim smjernicama.

Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata odobren je rok valjanosti lijeka od 48 mjeseci uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage, bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Aprepitant Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka *Emend 125 mg capsule, hard* 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 aprepitanta, 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 u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 125 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Emend 125 mg hard capsules*, nositelja odobrenja *Merck Sharp & Dohme*, s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva, u uvjetima natašte te uvjetima nakon obroka.

Zbog specifičnih karakteristika formulacije za koju je podnesen zahtjev za davanjem odobrenja (nanolijek), te kako se aprepitant može uzimati natašte i uz hranu, podnositelj je dostavio ispitivanja u oba uvjeta, što je u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za kapsulu jačine 80 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici "*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio *biowaiver*.

Zahtjev za *biowaiverom* je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav različitih jačina lijeka te postupak proizvodnje.

1) Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju biorasploživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 82 zdrava muškaraca. *Wash-out* period bio je 16 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je ukupno 48 uzoraka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija aprepitanta.

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 [ng/ml/h] | AUC _{0-∞} [ng/ml/h] | C _{max} [ng/ml] | t _{max} [h] |
|---------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ispitivani lijek | 52959,864±13398,9390 | 73486,951±34332,1078 | 1841,096±424,5116 | 4,00 (2,00, 12,00) |
| Referentni lijek | 53864,974±15011,3317 | 82853,077±66330,6127 | 1875,138±485,2483 | 4,00 (2,50, 4,50) |
| *Omjer (90% CI) | 98,86% (94,94%-102,94%) | | 98,79% (94,11%-103,70%) | |
| AUC ₀₋₇₂ | 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_{0-72} 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.

2) Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima nakon obroka

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima nakon obroka sudjelovalo je 32 zdrava muškaraca. *Wash-out* period bio je 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je ukupno 24 uzoraka u svakom doziranju lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija aprepitanta.

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} [ng/ml/h] | $AUC_{0-\infty}$ [ng/ml/h] | C_{max} [ng/ml] | t_{max} [h] |
|------------------------------------|--|-------------------------------|--|----------------------|
| Ispitivani lijek | 96297,195±26927,8292 | 138554,047±78399,1743 | 3540,509±674,6062 | 4,50 (4,00, 5,50) |
| Referentni lijek | 96895,178±22460,7652 | 134475,732±61796,5549 | 3494,564±592,5095 | 4,50 (3,50, 6,00) |
| *Omjer (90% CI) | 99,02% (94,41%-103,85%) | | 101, 13% (96,65%-105,81%) | |
| AUC_{0-72} | Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t. | | | |
| $AUC_{0-\infty}$ | 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 AUC_{0-72} 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 nakon obroka.

Disolucijski profili između kapsula bio-serija ispitivanog i referentnog lijeka provedeni su u propisanim uvjetima te rezultati pokazuju sličnost profila oslobađanja ispitivanog i referentnog lijeka.

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 Aprepitant Alpha-Medical.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku. Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Emend 125 mg hard capsules* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između kapsula Aprepitant Alpha-Medical 125 mg i kapsula referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Aprepitant Alpha-Medical 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 Aprepitant Alpha-Medical 125 mg + 80 mg tvrde kapsule 30. travnja 2020. godine.