

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete Bapesan 5 mg filmom obložene tablete (apiksaban)

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

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

Što je Bapesan i za što se koristi?

Bapesan je generički lijek. To znači da je Bapesan esencijalno sličan referentnom lijeku Eliquis 2,5 mg; 5 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.

Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 mg filmom obložene tablete koriste se u odraslih za:

- sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika. Krvni ugrušci mogu se odvojiti i krvotokom doći u mozak te prouzročiti moždani udar, ili u druge organe, gdje mogu ometati normalan dotok krvi u taj organ (što se naziva i sistemskom embolijom). Moždani udar može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) te u sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete se koriste u odraslih i sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (duboke venske tromboze) nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena. Nakon operacije na kuku ili koljenu može postojati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu. Zbog toga noge mogu oticati, pri čemu bolesnik može ili ne mora osjećati bol. Ako krvni ugrušak iz noge dospije u pluća, može blokirati protok krvi i prouzročiti nedostatak zraka, koji može ili ne mora biti popraćen bolovima u prsima. Opisano stanje (plućna embolija) može biti opasno po život i iziskuje hitnu medicinsku pomoć.

Kako djeluje Bapesan?

Bapesan sadrži djelatnu tvar apiksaban. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

Kako se primjenjuje Bapesan?

Bapesan su filmom obložene tablete, uzimaju se s hranom ili bez nje. Ako bolesnik ima poteškoća s gutanjem cijele tablete, tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili 5%-tnom otopinom glukoze u vodi ili sa sokom od jabuke ili s pireom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Doza i trajanje terapije lijekom Bapesan ovise o zdravstvenom problemu za koji se koristi. 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 Bapesan?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Bapesan?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Bapesan odobren?

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

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

Za minimiziranje identificiranog rizika nastanka krvarenja, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski paket koji čini Vodič za propisivača i Kartica za bolesnika, a njihov cilj je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu Bapesan filmom obloženih tableta.

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 Bapesan

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. lipnja 2025. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Bapesan, 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 kolovozu 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete
Bapesan 5 mg filmom obložene tablete
(apiksaban)**

Datum: Kolovoz 2025.

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 Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 30. lipnja 2025. godine.

Lijekovi Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 mg filmom obložene tablete indicirani su za:

- prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija $\geq$ II).
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a u odraslih.

Lijek Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete dodatno je indiciran i za prevenciju venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

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

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 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 Eliquis 2,5 mg; 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, odobrenog prvi put 2011. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Bapesan 2,5 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.
Jedna Bapesan 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pakirane su u Al-PVC/PVdC blistere. Svaka kutija sadrži 20 ili 60 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza 2910 (E464), laktoza hidrat, titanijev dioksid (E171), triacetin, žuti željezov oksid (E172) (u tabletama jačine 2,5 mg), crveni željezov oksid (E172) (u tabletama jačine 5 mg).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar apiksaban nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Apiksaban je bijeli do svijetlo žuti kristalični prašak, ne-higroskopan, teško topljiv u etanolu, acetonitrilu i acetonu, vrlo teško topljiv u toluenu, gotovo netopljiv u vodi. Apiksaban nema kirlnih centara te pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar apiksaban korištena je ASMF (engl. *Active substance master file*) procedura te su prijavljena dva 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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar apiksaban je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen sa zahtjevima kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka (raspodjela veličine čestica i mikrobiološka kakvoća).

Priložen je analitički propis proizvođača lijeka s opisima metoda analize. Za metode u skladu s Ph. Eur. validacijska izvješća nisu priložena, dok su za sve interno propisane metode analize priložena odgovarajuća validacijska izvješća proizvođača lijeka.

Certifikati analize dostavljeni su za po jednu seriju djelatne tvari oba prijavljena proizvođača apiksabana i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 5 godina za djelatnu tvar jednog proizvođača, te 4 godine za djelatnu tvar drugog proizvođača.

II.3 Lijek

Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete su okrugle, žute, konveksne filmom obložene tablete, promjera $6,2 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$.

Bapesan 5 mg filmom obložene tablete su duguljaste, ružičaste filmom obložene tablete dimenzija $10,2 \text{ mm} \times 5,2 \pm 0,2 \text{ mm}$.

Formulacija lijeka Bapesan razvijena je po uzoru na referentni lijek *Eliquis 2,5 mg, 5 mg film-coated tablets* te su u lijeku korištene iste pomoćne tvari u kao u referentom lijeku. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini lijeka od 5 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Obzirom da je formulacija lijeka niže jačine proporcionalna, za jačinu lijeka od 2,5 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije, na temelju sličnosti profila oslobađanja testnog lijeka jačine 5 mg i 2,5 mg.

Priloženi su i usporedni rezultati *in vitro* profila oslobađanja djelatne tvari između bioekvivalencijskih serija testnog i referentnog lijeka, u 3 medija (pH 1,0, pH 4,5 i pH 6,8/QC), bez dodatka surfaktanta na uređaju s lopaticama i pri brzini vrtnje od 75 rpm-a. Prema dostavljenim rezultatima oslobađanja može se zaključiti da su rezultati oslobađanja testnog i referentnog lijeka u sva 3 medija slični, što je potvrđeno izračunom f2 faktora, koji su >50.

Proizvodni postupak je suha granulacija te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za pojedinu jačinu lijeka, za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće popisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s ICH Q6A.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije jačine lijeka od 2,5 mg te za dvije serije jačine lijeka od 5 mg. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije jačine lijeka od 2,5 mg te na dvije serije jačine lijeka od 5 mg opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Bapesan je generički lijek referentnog lijeka Eliquis te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment*, ERA)

Dostavljena je Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (ERA) pripremljena pomoću literaturnog izvora (*Ferro et al., 2020, doi: 10.1002/prp2.603*) te javno dostupne, švedske baze podataka (*Fass.se*).

Priložena je vrijednost $\log K_{OW} = 2,02$ te zaključak kako se prema ERA smjernici, lijekovi s $\log K_{OW} \leq 4,5$ ne moraju provjeravati na postojanost (perzistentnost), bioakumulaciju i toksičnost (PBT). Obzirom da nije ionizirajuća tvar, raspodjelu ne treba mjeriti pri tri različite pH vrijednosti niti odrediti $\log D$ vrijednost.

Podnositelj nije proveo izračun PEC_{SW} koristeći zadanu vrijednost 0,01 za F_{pen} već je izravno izračunao prilagođeni F_{pen} (*refinement*) temeljem godišnje potrošnje djelatne tvari u Republici Hrvatskoj.

Obzirom da je novi PEC_{SW} (*refinement*) i dalje iznad granične vrijednosti od 0,01 $\mu g/L$, podnositelj je proveo dio faze II. Naime, dostavljeni su podaci ekotoksikoloških studija za lijek Eliquis i najnižu NOEC vrijednost (3,6 mg/mL) za algu (*Pseudokirchneriella subcapitata*) koja je korištena za dobivanje PNEC vrijednosti. U konačnici, izračunat je omjer rizika ($PEC_{SW}(\text{refinement})$ i PNEC) koji je ispod 1 ($RQ=0,000043$) na temelju čega je zaključeno da djelatna tvar predmetnog lijeka ne predstavlja rizik za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Bapesan 5 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Eliquis 5 mg film-coated tablets*, s tržišta Njemačke. Obzirom da se radi o lijeku s trenutnim oslobađanjem te da se lijek može uzimati sa i bez hrane, priloženo jedno unakrsno ispitivanje bioekvivalencije sa najvećom jačinom (5 mg) u uvjetima natašte je prihvatljivo i u skladu sa smjernicom za bioekvivalenciju za apiksaban.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za jačinu lijeka od 2,5 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 zdravih odraslih ispitanika. Svi ispitanici su završili ispitivanje i bili su uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar apiksaban.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ median, raspon)

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	1849.68 (±452.70)	1875.38 (±456.51)	184.76 (±52.86)	2.75 (1.50, 5.00)
Referentni lijek	1868.58 (±484.17)	1898.13 (±493.29)	185.00 (±48.92)	2.50 (1.00, 5.00)
*Omjer (90% CI)	99.19% (95.59% - 102.93%)		99.16% (94.57% - 103.98%)	
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.			

* ln-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 lijek Bapesan 5 mg filmom obložene tablete i referentni lijek Eliquis 5 mg filmom obložene tablete bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 2,5 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 2,5 mg i 5 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu s regulatornim standardima te su prihvatljivi. Izračunom f_2 faktora potvrđena je sličnost dviju jačina ispitivanog lijeka u svim medijima.

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 Bapesan.

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 Bapesan odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Eliquis 2,5 mg; 5 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Bapesan i referentnog lijeka (jačine 5 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 2,5 mg i 5 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Bapesan 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 Bapesan 2,5 mg filmom obložene tablete i Bapesan 5 mg filmom obložene tablete 30. lipnja 2025. godine.