

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Cinet 30 mg filmom obložene tablete
Cinet 60 mg filmom obložene tablete
Cinet 90 mg filmom obložene tablete
(cinakalcet)

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

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

Što je Cinet i za što se koristi?

Cinet je generički lijek. To znači da je Cinet esencijalno sličan referentnom lijeku Mimpara 30 mg; 60 mg; 90 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.

Cinet se koristi u liječenju poremećaja povezanih s paratireoidnim žlijezdama. Paratireoidne žlijezde su četiri male žlijezde na vratu, pokraj štitnjače, koje proizvode paratireoidni hormon (PTH). Cinet se koristi:

- za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti koji trebaju dijalizu da bi se krv očistila od štetnih produkata
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u bolesnika s rakom paratireoidnih žlijezda
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom kod kojih odstranjenje žlijezde nije moguće.

U primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu paratireoidne žlijezde proizvode previše paratireoidnog hormona (PTH). „Primarni“ znači da hiperparatireoidizam nije posljedica nekog drugog poremećaja, a „sekundarni“ da je hiperparatireoidizam uzrokovan drugim poremećajem, npr. bolesti bubrega. Oba, i primarni i sekundarni hiperparatireoidizam mogu uzrokovati gubitak kalcija iz kosti, što može biti uzrok bolova u kostima i prijeloma, poremećaja krvi i oštećenja srčanih krvnih žila, nastanka bubrežnih kamenaca, psihičkih poremećaja i kome.

Kako djeluje Cinet?

Cinet sadrži djelatnu tvar cinakalcet, koji kontrolira vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH), kalcija i fosfora u organizmu.

Kako se primjenjuje Cinet?

Cinet su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta, s jelom ili neposredno nakon obroka. Tablete se moraju uzeti cijele i ne smiju se prepoloviti.

Preporučene doze ovog lijeka su:

Sekundarni hiperparatireoidizam

Uobičajena početna doza Cineta je 30 mg (jedna tableta) jednom na dan.

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

Uobičajena početna doza Cineta je 30 mg (jedna tableta) dva puta na dan.

Liječnik će bolesniku redovito vaditi krv tijekom liječenja kako bi pratio napredak i po potrebi prilagodio dozu lijeka.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Cinet?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Cinet?

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

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

U slučaju pojave utrnulosti ili trnaca oko usta, bolova u mišićima ili grčeva i napadaja, potrebno je odmah o tome obavijestiti liječnika. Te nuspojave mogu biti znakovi da je vrijednost kalcija preniska (hipokalcemija).

Sljedeće nuspojave se mogu pojaviti tijekom liječenja lijekom Cinet:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina i povraćanje (ove su nuspojave obično blage i ne traju dugo).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- omaglica
- utrnulost ili osjećaj trnaca (parestezija)
- gubitak (anoreksija) ili smanjenje apetita
- bol u mišićima (mijalgija)
- slabost (astenija)

- osip
- smanjene razine testosterona
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalemija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- napadaji (konvulzije)
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- infekcije gornjeg dišnog sustava
- otežano disanje (dispneja)
- kašalj
- loša probava (dispepsija)
- proljev
- bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha
- zatvor
- mišićni grčevi
- bol u leđima
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- koprivnjača (urtikarija)
- oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem (angioedem)
- neobično ubrzano ili jako lupanje srca, koje može biti povezano s niskim razinama kalcija u krvi (produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom).

Nakon uzimanja cinakalceta kod vrlo malog broja bolesnika sa zatajenjem srca došlo je do pogoršanja stanja i pada krvnog tlaka (hipotenzije).

Dodatne nuspojave kod djece i adolescenata

Primjena cinakalceta u djece i adolescenata nije određena. Smrtni ishod bio je zabilježen u jednog adolescenta u kliničkom ispitivanju, koji je imao vrlo nisku razinu kalcija u krvi (hipokalcemiju).

Na koji način je Cinet odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Cinet koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Cinet, uključujući odgovarajuće mjere 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 Cinet

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Cinet 30 mg filmom obložene tablete, Cinet 60 mg filmom obložene tablete i Cinet 90 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 13. srpnja 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Cinet, 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 rujnu 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Cinet 30 mg filmom obložene tablete

Cinet 60 mg filmom obložene tablete

Cinet 90 mg filmom obložene tablete

(cinakalcet)

Datum: Rujan 2017.

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 Cinet 30 mg filmom obložene tablete, Cinet 60 mg filmom obložene tablete i Cinet 90 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 13. srpnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u bolesnika s terminalnom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

Cinet može biti dio terapijskog režima koji uključuje tvari koje vežu fosfate i/ili vitamin D.

Također je indiciran za smanjenje hiperkalcijemije u bolesnika s:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda.
- primarnim HPT-om, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovi vrijednosti serumskog kalcija (kao što je definirano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

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

Djelatna tvar u Cinet filmom obloženim tabletama je cinakalcet. Receptori kalcija na površini glavnih stanica paratireoidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH-a. Cinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH-a, povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij.

Sniženje PTH-a povezano je s istodobnim sniženjem serumske vrijednosti kalcija. Sniženje PTH-a korelira s koncentracijom cinakalceta.

Nakon postizanja ravnotežnog stanja, serumske koncentracije kalcija ostaju konstante tijekom intervala doziranja.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Cinet 30 mg filmom obložene tablete, Cinet 60 mg filmom obložene tablete i Cinet 90 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 Mimpara 30 mg; 60 mg; 90 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Amgen Europe B.V., odobrenog 2004. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Cinet su filmom obložene tablete koje sadrže 30 mg, 60 mg odnosno 90 mg cinakalceta, pakirane u Al/PVC/PE/PVDC blistere, u kutiju. Pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su škrob, prethodno geliran (kukuruzni), povidon K-30 (E1201), krosopovidon vrst A (E1202), silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, magnezijev stearat (E572).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza 15 (E464), laktoza hidrat, triacetin (E1518), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), indigo karmin (E132).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar cinakalcet nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Cinakalcet je bijeli do gotovo bijeli prašak, topljiv u acetonu, topljiv u 96%-tnom etanolu; teško topljiv u vodi.

Za djelatnu tvar 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 cinakalcet temeljen je na zahtjevu kakvoće proizvođača djelatne tvari. Zahtjev proizvođača lijeka za cinakalcet dodatno obuhvaća zahtjev za veličinu čestica djelatne tvari, topljivost se ispituje u 96%-tnom etanolu (a ne u 95%-tnom) te ne uključuje ispitivanje specifičnih mikroorganizama koje provodi proizvođač djelatne tvari. Priloženi su certifikati analize za četiri serije djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na tri serije djelatne tvari. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci.

II.3 Lijek

Cinet 30 mg su svijetlozelene, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „30“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 8,1 mm x 5,2 mm ± 5%.

Cinet 60 mg su svijetlozelene, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „60“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 10,0 mm x 6,3 mm ± 5%.

Cinet 90 mg su svijetlozelene, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „90“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 11,6 mm x 7,3 mm ± 5%.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti stabilnu formulaciju u obliku filmom obložene tablete koja će biti slična referentnom lijeku Mimpara 30 mg; 60 mg i 90 mg filmom obložene tablete. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Esencijalna sličnost između referentnog i ispitivanog lijeka pokazana je ispitivanjem farmaceutske ekvivalencije te ispitivanjem bioekvivalencije na tabletama jačina 90 mg. Za jačine lijeka od 60 mg i 30 mg zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Sličnost profila oslobađanja potvrđena je pri tri različita pH između ispitivanog lijeka jačine iz ispitivanja bioekvivalencije (90 mg) i jačina za koje se traži izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije (60 mg i 30 mg).

Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti za sve tri jačine. Propisani su jednaki zahtjevi za puštanje lijeka u promet u odnosu na zahtjev u roku valjanosti za sve jačine lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka propisan je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije svake jačine lijeka koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je na po tri serije lijeka svake jačine opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Cinet je generički lijek referentnog lijeka Mimpara 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 cinakalceta već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar cinakalcet, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Cinet (u najvećoj jačini lijeka od 90 mg) uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Mimpara 90 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Amgen Europe B.V.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 90 mg, dok je za jačine od 60 mg i 30 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju podataka o:

- istom proizvodnom postupku dviju jačina lijeka,
- istom kvalitativnom i proporcionalnom kvantitativnom sastavu triju jačina,
- prikladnim ispitivanjima usporedbe profila oslobađanja djelatne tvari.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, replikativno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih cinakalcet tableta jačine 90 mg uz hranu, u 40 zdravih muških dobrovoljaca (starosti od 19 do 43 godina) s periodom ispiranja od 14 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, četiri perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su unutar jednog sata prije doziranja lijeka te 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0 i 72.0 sata nakon primjene lijeka. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja.

20 ispitanika završilo je sva četiri perioda ispitivanja. Nijedan ispitanik nije zamijenjen. Ispitanici koji su primili ispitivani i referentni lijek barem jednom uključeni su u farmakokinetičku analizu (27 ispitanika za ispitivani, 28 ispitanika za referentni lijek). Ispitanici koji su završili barem dva perioda ispitivanja (ispitivani i referentni lijek) su uključeni u statističku analizu (26 ispitanika), što je u skladu s protokolom 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	481.96 ± 217.48	489.05 ± 206.34**	43.10 ± 18.72	4.75 (2.50 – 7.00)
Referentni lijek	453.82 ± 211.50	482.14 ± 223.66	40.95 ± 19.49	5.5 (2.26 – 7.75)
*Omjer (90% CI)	105.55 (98.42 – 113.20)		106.71 (97.85 – 116.36)	
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

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije su u skladu sa smjernicom (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) propisanim granicama 80%-125% te se može zaključiti da su ispitivani lijek i referentni lijek bioekvivalentni.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine od 60 mg i 30 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 90 mg, 60 mg i 30 mg. Dodatno su dostavljeni i usporedni profili oslobađanja jačine 30 mg ispitivanog lijeka s referentnim lijekom Mimpara 30 mg filmom obložene tablete. 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**. Na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja, zaključeno je kako su profili oslobađanja za sve tri jačine (90 mg, 60 mg i 30 mg) ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 90 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 60 mg i 30 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 sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)* Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Cinet.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na engleskom 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 Cinet odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Mimpara 30 mg; 60 mg; 90 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Cinet i tableta referentnog lijeka (na jačini od 90 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Cinet 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 Cinet 30 mg filmom obložene tablete, Cinet 60 mg filmom obložene tablete i Cinet 90 mg filmom obložene tablete 13. srpnja 2017. godine.