

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete (erlotinib)

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

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

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

Erlotinib Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Erlotinib Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Tarceva 150 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.

Erlotinib Alpha-Medical je namijenjen liječenju odraslih. Koristi se u liječenju raka pluća ne-malih stanica u uznapredovalom stadiju pod uvjetom da stanice raka pokazuju određene promjene (imaju specifične mutacije) proteina pod nazivom receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) te u liječenju raka gušterače u metastatskom stadiju u kombinaciji s drugim lijekom pod nazivom gemcitabin.

Kako djeluje Erlotinib Alpha-Medical?

Erlotinib Alpha-Medical sadrži djelatnu tvar erlotinib koji se koristi za liječenje raka sprječavanjem aktivnosti proteina pod nazivom receptor epidermalnog faktora rasta (EFGR). Poznato je da je taj protein uključen u rast i širenje stanica raka.

Kako se primjenjuje Erlotinib Alpha-Medical?

Erlotinib Alpha-Medical su filmom obložene tablete, a uzimaju se sat vremena prije ili dva sata nakon uzimanja hrane.

Preporučena doza za liječenje raka pluća ne-malih stanica je jedna tableta od 150 mg lijeka Erlotinib Alpha-Medical svaki dan.

Preporučena dnevna doza za liječenje metastatskog raka gušterače je 100 mg erlotiniba svaki dan. Erlotinib Alpha-Medical nije dostupan u jačinama od 50 mg i 100 mg. Za doze od 50 mg i 100 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži erlotinib.

Važno je lijek Erlotinib Alpha-Medical uzimati svaki dan tijekom razdoblja koje je odredio liječnik.

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 Erlotinib Alpha-Medical?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Erlotinib Alpha-Medical?

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

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

U slučaju pojave nekog od sljedećih simptoma, potrebno je obratiti se liječniku što je moguće prije. U nekim će slučajevima liječnik morati smanjiti dozu lijeka Erlotinib Alpha-Medical ili obustaviti liječenje:

- Proljev i povraćanje (vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Dugotrajan i težak proljev može uzrokovati nisku razinu kalija u krvi i poremećaj funkcije bubrega, osobito pri istodobnoj primjeni i drugih oblika kemoterapije. U slučaju teškog ili dugotrajnog proljeva, potrebno se odmah obratiti liječniku jer je bolesniku možda potrebno bolničko liječenje.
- Iritacija oka uslijed konjunktivitisa/keratokonjunktivitisa (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba) i keratitis (često: može se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- Oblik iritacije pluća poznate pod nazivom intersticijska bolest pluća (manje često u europskih bolesnika; često u japanskih bolesnika: može se javiti u manje od 1 na 100 osoba u Europi i u manje od 1 na 10 osoba u Japanu). Ta bolest može biti povezana s prirodnim tijekom bolesti i u nekim slučajevima može imati smrtni ishod. Ako se pojave simptomi kao što su iznenadne poteškoće s disanjem popraćene kašljem ili vrućicom, potrebno se odmah obratiti liječniku jer bolesnik možda pati od ove bolesti. Liječnik će odlučiti treba li trajno prekinuti liječenje lijekom Erlotinib Alpha-Medical.
- Opažena su puknuća (perforacije) u probavnom sustavu (manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba). Potrebno se obratiti liječniku u slučaju pojave jake boli u trbuhu. Također, liječniku je potrebno reći ako je bolesnik prethodno imao peptički vrijed (čir) ili divertikularnu bolest, jer to može povećati rizik.
- U rijetkim slučajevima opaženo je zatajenje jetre (rijetko: može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba). Ako krvne pretrage upućuju na ozbiljne promjene u funkciji jetre, možda će liječnik morati prekinuti liječenje.

Ostale moguće nuspojave:

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

- Osip koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima kože koja su izložena suncu. Ako je bolesnik izložen suncu, preporučljivo je nošenje zaštitne odjeće, i/ili primjena sredstva za zaštitu od sunca (npr. koje sadrže minerale).
- Infekcija
- Gubitak apetita, smanjena tjelesna težina
- Depresija
- Glavobolja, izmijenjen osjet na koži ili osjećaj obamrlosti u udovima
- Poteškoće u disanju, kašalj
- Mučnina
- Iritacija usta
- Bol u trbuhu, probavne tegobe i nadimanje
- Promijenjeni nalazi jetrenih proba,
- Svrbež, suha koža i gubitak kose,
- Umor, vrućica, tresavica

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

- Krvarenje iz nosa
- Krvarenje u trbuhu ili crijevima
- Upalne reakcije oko nokta
- Infekcija folikula dlake
- Akne
- Raspucana koža (kožne fisure)
- Smanjena funkcija bubrega (kada se daje izvan odobrenih indikacija u kombinaciji s kemoterapijom).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- Promjene na trepavicama
- Prekomjerna dlakavost muškog tipa po tijelu i licu
- Promjene na obrvama
- Lomljivi i labavi nokti

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba):

- Crveni ili bolni dlanovi ili tabani (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- slučajevi oštećenja ili puknuća rožnice
- vrlo izraženo stvaranje mjehura na koži ili ljuštenja kože (ukazuje na Stevens-Johnsonov sindrom)
- upala obojenog dijela oka

Na koji način je Erlotinib Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Erlotinib Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Tarceva. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Erlotinib

Alpha-Medical 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 Erlotinib Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Erlotinib Alpha-Medical 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 Erlotinib Alpha-Medical, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika „intersticijska bolest pluća“ povezanog s primjenom lijeka Erlotinib Alpha-Medical nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Nositelj odobrenja će zdravstvenim djelatnicima distribuirati edukacijski materijal u vidu brošure, a s ciljem informiranja zdravstvenih djelatnika o incidenciji, rizičnim faktorima i postupanju u slučaju pojave intersticijske bolesti pluća tijekom liječenja erlotinibom.

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 Erlotinib Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. listopada 2016. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Erlotinib 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 puta revidiran u studenom 2016.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete
(erlotinib)**

Datum: Studeni 2016.

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 Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 26. listopada 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je za prvu liniju liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, krat. NSCLC) s aktivirajućim mutacijama EGFR. Također je indiciran u terapiji održavanja bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica s aktivirajućim mutacijama EGFR-a i stabilnom bolesti nakon prve linije kemoterapije koja nije uključivala erlotinib (engl. *switch maintenance*). Erlotinib Alpha-Medical je također indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica nakon neuspjelog liječenja najmanje jednim kemoterapijskim protokolom.

Erlotinib je u kombinaciji s gemcitabinom također indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim rakom gušterače.

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

Djelatna tvar u Erlotinib Alpha-Medical filmom obloženim tabletama je erlotinib, inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta/humanog receptora za epidermalni faktor rasta tipa 1 (EGFR poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira unutarstaničnu fosforilaciju EGFRa. EGFR je izražen na površini normalnih stanica i stanica raka. U nekliničkim modelima inhibicija EGFR fosfotirozina dovodi do zastoja u rastu stanica i/ili smrti stanica.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Erlotinib Alpha-Medical 150 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 Tarceva 150 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Roche Registration Limited, odobrenog 2005. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Erlotinib Alpha-Medical su filmom obložene tablete koje sadrže 150 mg erlotiniba u obliku erlotinibklorida, pakirane u OPA/Al/PVC//Al blistere, u kutiju. Pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, celuloza, mikrokristalinična (E460), natrijev škroboglikolat, vrsta A, magnezijev stearat (E470 b). Pomoćne tvari u ovojnici tablete su poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b), metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, natrijev hidrogenkarbonat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar erlotinibklorid nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Erlotinibklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, teško topljiv u metanolu, gotovo netopljiv u acetonitrilu, acetonu, etilacetatu, izopropanolu, n-heksanu i vodi.

Erlotinibklorid pokazuje polimorfizam.

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 erlotinibklorid obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je propisan zahtjev za veličinu čestica i polimorfnu formu.

Priloženi su certifikati analize za šest serija djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija erlotinibklorida. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci uz čuvanje u LDPE vrećama.

II.3 Lijek

Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete su bijele do žućkaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani tablete.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti tablete po uzoru na referentni lijek Tarceva (s njemačkog tržišta) proizvođača Roche Pharma AG, Njemačka. Dostavljena su odgovarajuća obrazloženja razlika u kvalitativnom sastavu ispitivanog i referentnog lijeka na temelju kojih je zaključeno da razlike u sastavu pomoćnih tvari nemaju utjecaj na bioraspoloživost erlotiniba.

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

Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen 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 certifikati analize za validacijske serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na validacijskim serijama lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Erlotinib Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Tarceva 150 mg filmom obložene tablete 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 erlotiniba već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar erlotinib, 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 Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Tarceva 150 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Roche Registration Limited, s tržišta Njemačke.

Provedeno je randomizirano, uravnoteženo, otvoreno, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih erlotinib tableta jačine 150 mg na tašte, u 50 zdravih muških dobrovoljaca (19-43 godina) s periodom ispiranja od 14 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 i 72 sata nakon primjene lijeka. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Prije doziranja u prvom periodu 3 ispitanika su iz opravdanih razloga zamijenjena. Od svih ispitanika koji su dozirani, 3 ispitanika nisu završila oba perioda ispitivanja (nisu došli na doziranje u periodu II) te su isključeni iz statističke analize farmakokinetičkih parametara, što je u skladu s protokolom. Broj ispitanika (izračunat na temelju Intra-Subject C.V ~ 22%) je prihvatljiv.

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} µg/ml/h	AUC _{0-∞} µg/ml/h	C _{max} µg/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	22.63 ± 8.97	24.22 ± 10.15	1.28 ± 0.43	2.5 (0.50 – 5.50)
Referentni lijek	22.41 ± 7.63	23.34 ± 8.19	1.21 ± 0.38	2.5 (0.50 – 5.50)
*Omjer (90% CI)	97.36 (89.97 – 107.75)		102.97 (92.91 – 114.11)	

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

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 je lijek Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete bioekvivalentan referentnom lijeku *Tarceva 150 mg film-coated tablets*.

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 Erlotinib 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 i 90/14.

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 Erlotinib Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Tarceva 150 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Erlotinib Alpha-Medical i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Erlotinib Alpha-Medical s referentnim lijekom Tarceva.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD (eng. *Quality Review of Documents*) predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete 26. listopada 2016. godine.