

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu (glukozaminsulfat)

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

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

Što je Arthryl i za što se koristi?

Arthryl je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar glukozaminsulfat dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Arthryl se koristi za ublažavanje blage do umjerene boli, ukočenosti i ograničene pokretljivosti, koji se javljaju kod dugotrajne upale koljenog zgloba (osteoartritisa koljena).

Kako djeluje Arthryl?

Arthryl se ubraja u skupinu lijekova s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem. Arthryl sadrži glukozamin, prirodnu tvar koja sudjeluje u izgradnji zglobne hrskavice.

Kako se primjenjuje Arthryl?

Lijek se uzima kroz usta.

Preporučena doza je jedna vrećica praška za oralnu otopinu, jednom dnevno.

Potrebno je otopiti sadržaj jedne vrećice u čaši vode (250 ml) i popiti, najbolje uz obrok kako bi se spriječile moguće probavne tegobe koje lijek može kod nekih osoba izazvati.

Arthryl se ne preporučuje koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer u njih nije ispitana djelotvornost i sigurnost primjene lijeka

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Arthryl?

Budući da je glukozaminsulfat dobro poznata djelatna tvari i njena uporaba u ublažavanju simptoma blagog do umjerenog osteoartritisa koljena je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene glukozaminsulfata.

Koje su moguće nuspojave lijeka Arthryl?

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

Potrebno je prestati uzimati Arthryl i odmah se obratiti liječniku ili službi hitne medicinske pomoći ako se pojave teži znakovi alergijske reakcije (npr. oticanje usana, lica, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, osip ili urtike na koži)

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- bolovi u trbuhu, mučnina, vjetrovi, zatvor, proljev ili otežana probava
- glavobolja, pospanost, umor

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 na 100 bolesnika):

- crvenilo, svrbež, osip na koži, eritem

Druge moguće nuspojave nepoznate učestalosti:

- alergijske reakcije, neodgovarajuća kontrola razine šećera u krvi u osoba koje boluju od šećerne bolesti, omaglica, nesаница, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca, poremećaj vida, astma, pogoršanje znakova astme, povraćanje, gubitak kose, oticanje dubokih slojeva kože (angioedem), urtikarija, oticanje dijelova tijela (edem/periferni edem), povišena razina jetrenih enzima u krvi, žutica, porast razine šećera u krvi, porast krvnog tlaka, promjene u brzini zgrušavanja krvi.

Na koji način je Arthryl odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, koji sadrže glukozamin u različitim farmaceutskim oblicima (prašak za oralnu otopinu, kapsule, tablete, otopina za injekcije). Opseg postojeće znanstvene literature, kao i široka primjena u lijekovima i dodacima prehrani dokazuje da glukozamin ima status djelatne tvari s dobro utvrđenom primjenom u medicini i funkcionalnoj prehrani. Glukozamin u obliku sulfatne soli s indikacijom za liječenje simptoma osteoartritisa prvi puta je odobren u EU 1974. godine, a do danas je odobren u 27 EU država.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Arthryl odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Arthryl veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Arthryl?

Kako bi se osiguralo da se Arthryl 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 Arthryl, 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 Arthryl

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu u promet u Republici Hrvatskoj dano je 08. veljače 2016. godine.

Dana 08. lipnja 2016. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Meda Pharma GmbH & Co. KG.

Dana 26. svibnja 2017. godine odobrena je izmjena naziva lijeka iz Glusartel 1500 mg prašak za oralnu otopinu u Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Arthryl, 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 lipnju 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu
(glukozaminsulfat)**

Datum: Lipanj 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 Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu, nositelja odobrenja Arriello s.r.o., Češka, dana 08. veljače 2016. godine. Dana 08. lipnja 2016. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Meda Pharma GmbH & Co. KG.

Dana 26. svibnja 2017. godine odobrena je izmjena naziva lijeka iz Glusartel 1500 mg prašak za oralnu otopinu u Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu.

Ovaj lijek primjenjuje se za ublažavanje simptoma blagog do umjerenog osteoartritisa koljena.

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

Glukozamin je endogena tvar. Egzogena primjena glukozaminsulfata na životinjskim modelima može povećati sintezu proteoglikana u hrskavici i na taj način zaustaviti degradaciju zglobne hrskavice. Dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da glukozamin ima pozitivan učinak na metabolizam hrskavice.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Arthryl je prašak za oralnu otopinu koji sadrži 1500 mg glukozaminsulfata (kao 1884 mg glukozaminsulfata natrijevog klorida, što odgovara 1500 mg glukozaminsulfata i 384 mg natrijevog klorida), pakiran u papir/Al/PE vrećice. Vrećice su pakirane u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 20 ili 30 vrećica. Dodatno postoji i pakiranje sa 4 vrećice s praškom za jednokratno doziranje u kutiji, dostupno kao uzorak za liječnike.

Pomoćne tvari u lijeku su aspartam (E951), sorbitol (E420), bezvodna citratna kiselina i makrogol 4000.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je glukozaminsulfat natrijev klorid opisana je u Europskoj farmakopeji (Ph. Eur).

Glukozaminsulfat natrijev klorid je kristalni prašak bijele ili gotovo bijele boje. Lako topljiv u vodi, slabo topljiv u metanolu i gotovo netopljiv u acetonu.

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.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar glukozaminsulfat natrijev klorid u skladu je s važećom Ph. Eur. monografijom.

Certifikati analize dostavljeni su za tri proizvodne serije djelatne tvari od strane proizvođača lijeka. Rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti u dugoročnim i ubrzanim uvjetima provedeno je na više proizvodnih serija djelatne tvari glukozaminsulfat natrijeva klorida. Potvrđen je period retestiranja od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Arthryl je raspoloživ u jednodoznim vrećicama s bijelim kristalnim praškom za oralnu otopinu.

Razvoj formulacije bio je usmjeren na dobivanje praška ujednačenog sadržaja te ispravnog punjenja u jednodozne vrećice. Korištene su pomoćne tvari dobro topljive u vodi kako bi se osigurala dobra topljivost jedne doze praška za oralnu primjenu. Makrogol je tvar za podmazivanje s funkcijom sprečavanja lijepljenja djelatne tvari za stjenke miješalice i uređaja za punjenje. Dodatno poboljšava protočnost smjese praška tijekom punjenja.

Aspartam i sorbitol su zaslađivači, a citratna je kiselina korigens slanog okusa djelatne tvari.

Proizvodnja lijeka sastoji se od pripreme praška koja uključuje kontrolu i vaganje sirovina, prosijavanje, miješanje u određenom vremenu do postizanja homogenosti smjese te prijenos pripremljene smjese u prostor za opremanje. Nakon pripreme praška provodi se punjenje vrećica i pakiranje u kutije. Proizvodni postupak je detaljno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole.

Zahtjevi kakvoće lijeka pri puštanju u promet i u roku valjanosti su odgovarajući. Korištene analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.

Rezultati dostavljenih certifikata analize proizvođača lijeka za tri serije lijeka su unutar propisanih granica.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je za tri proizvodne serije lijeka u ubrzanim i dugoročnim uvjetima te dodatno u intermedijernim uvjetima. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Arthryl je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Lijekovi koji sadrže glukozamin u obliku sulfatne soli s indikacijom za liječenje simptoma osteoartritisa nalaze se u medicinskoj primjeni više od 30 godina.

III.2 Farmakologija

Glukozaminsulfat je sulfatna sol aminomonosaharida glukozamina, u fiziološkim uvjetima endogena tvar metabolizma čovjeka i drugih sisavaca.

Endogeni glukozamin nastaje iz glukoze, a sudjeluje u biosintezi proteoglikana, naročito u hrskavičnom tkivu zglobova. Egzogeni glukozamin dopunjuje biodostupnost endogenog, te pomaže sintezu glikoaminoglikana hrskavice i stimulira hondrocite na produkciju proteoglikana. Dodatno, postoje dokazi da glukozamin inhibira neke specifične medijatore upale. Glukozaminsulfat je indiciran za ublažavanje simptoma blagog do umjerenog osteoartritisa koljena koje obično nastupa nakon nekoliko tjedana redovite primjene. Nije indiciran za simptomatsko liječenje akutne boli.

III.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika glukozamina u većoj mjeri je dokumentirana starijim literaturnim podacima o prekliničkim ispitivanjima. Sa stanovišta djelotvornosti i sigurnosti primjene glukozamina, neklinički farmakodinamički podaci su ocjenjeni kao prihvatljivi.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze provedena su na miševima, štakorima i kunićima. Jednokratna peroralna aplikacija visokih doza glukozaminsulfat natrij klorida nije izazvala akutne somatske, neurološke ili gastrointestinalne simptome.

Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja subkronične i kronične toksičnosti pokazala su da nema neželjenih toksičnih učinaka.

Genotoksičnost

Nije identificiran mutageni potencijal u koncentracijama glukozaminsulfata do 5 mg/ml *in vitro*, odnosno dozama do 1592 mg/kg *in vivo*.

Kancerogenost

S obzirom da se radi o endogenoj tvari i da je toksičnost pojedinačne i ponovljenih doza izuzetno mala te da nije identificiran mutageni potencijal glukozaminsulfata, ne očekuje se mogući kancerogeni učinak lijeka.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena preklinička ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Uzimajući u obzir prirodu djelatne tvari i ostalih sastojaka lijeka, te činjenicu da se oralno uneseni glukozaminsulfat gotovo u potpunosti apsorbira i zatim metabolizira, izuzeće od dostavljanja Procjene rizika koju lijek ima za okoliš je opravdana.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Sigurnosni raspon između terapijske i najmanje toksične doze je izuzetno velik. Najveće ispitane doze pokazale su minimalne toksične učinke, koji su bili reverzibilni. Nije identificiran ciljni organ toksičnog učinka.

Neklinička dokumentacija zadovoljavajuće dokumentira toksikološki profil djelatne tvari i gotovog lijeka. Biogena priroda djelatne tvari i činjenica da je ona već niz godina u širokoj primjeni u humanim i animalnim lijekovima ili dodacima prehrani potvrđuje zadovoljavajuću sigurnost njene primjene.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, nisu provedena nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Klinička dokumentacija u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Farmakokinetički profil glukozamina, odnosno djelatne tvari glukozaminsulfata natrij klorida, odgovarajuće je opisan i dokumentiran. Metabolički putevi egzogenog glukozamina podudaraju se s onima endogenog glukozamina. Farmakokinetički podaci potvrđuju opravdanost preporučene dnevne doze lijeka i učestalost doziranja u odnosu na bioraspoloživost u sinovijalnoj tekućini.

IV.3 Farmakodinamika

Provedeno je više *in vitro* ispitivanja na humanom biomaterijalu kojima je za cilj bio promatrati ishode primarnog farmakološkog učinka u smislu strukturne i funkcionalne potpore metabolizmu zglobne hrskavice, koji je djelomično već pokazan na animalnom biomaterijalu i modelima. Dodatno je istražen i farmakodinamički učinak glukozamina na inhibiciju medijatora upale.

Dostavljeni farmakodinamički podaci podupiru učinak glukozamina na strukturne procese u zglobnoj hrskavici. Navedeni dokazi temelje se na *in vitro* analizi biomarkera, dok su dokazi za ovaj učinak u klinički kontroliranim uvjetima još uvijek ograničeni.

IV.4 Klinička djelotvornost

Klinička dokumentacija lijeka dokazuje statistički značajan i klinički relevantan učinak glukozamina na simptome osteoartritisa koljena. Glavna klinička ispitivanja provedena su sukladno smjernici EMA-e *Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis (CPMP/EWP/784/97)*. Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na djelovanje glukozamina na zaustavljanje i/ili usporavanje degenerativnih promjena na zglobnim hrskavicama, mjereno markerom suženja zlobnog prostora. Na taj način glukozamin ublažava simptome osteoartritisa kao što su bol, ukočenost i ograničena pokretljivost zgloba.

IV.5 Klinička sigurnost

Svi klinički podaci nedvojbeno su ukazali na vrlo povoljan sigurnosni profil oralno primijenjenog glukozamina. Ispitivanja su pokazala da se podnošljivost glukozamina ne razlikuje značajno od *placeba*, te je značajno bolja od kompariranih lijekova poput nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Prema dostavljenim podacima u kliničkoj dokumentaciji, glukozaminsulfat u dnevnoj dozi od 1500 mg može se ocijeniti kao dobro podnošljiv lijek tijekom dugoročne svakodnevne primjene.

IV.6 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*.

IV.7 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 Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu.

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 razumljivost 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, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

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 Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu 08. lipnja 2016. godine.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Prijenos odobrenja	SPC dio 7. PIL dio 6.	05.05.2016.	08.06.2016.	odobreno
Izmjena tip IB A.2b – izmjena naziva lijeka	SPC dio 1, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 6.5, 6.6, 8 PIL dio 1, 2, 3, 4, 5, 6	22.11.2016.	26.05.2017.	odobreno