

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu (glukozaminsulfat)

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

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

Što je Metaspon i za što se koristi?

Metaspon 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.

Metaspon se koristi u odraslih osoba za ublažavanje simptoma uzrokovanih blagim do umjerenim osteoartritisom koljena.

Kako djeluje Metaspon?

Metaspon spada u skupinu nesteroidnih lijekova koji se nazivaju ostali pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem. Metaspon sadrži glukozamin, tvar koja u ljudskom tijelu čini sastavni dio zglobne hrskavice. Iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da glukozamin ima pozitivan učinak na metabolizam i zaustavljanje degradacije zglobne hrskavice.

Kako se primjenjuje Metaspon?

Lijek se uzima kroz usta.

Preporučena doza je jedna vrećica (1500 mg glukozaminsulfata) praška za oralnu otopinu, jednom dnevno.

Sadržaj jedne vrećice potrebno je uz miješanje otopiti u čaši vode (100 - 200 ml) i odmah popiti.

Ovaj lijek nije namijenjen za liječenje iznenadne (akutne) boli. Do olakšanja simptoma (posebice ublažavanje boli), obično dolazi nakon nekoliko tjedana liječenja, a ponekad i duže. Ako ne dođe do ublažavanja simptoma nakon 2 - 3 mjeseca neprekinutog liječenja, potrebno se obratiti liječniku.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Metaspon?

Budući da je glukozaminsulfat dobro poznata djelatna tvar 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 Metaspon?

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Metaspon odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže glukozamin. 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 se nalazi na tržištu EU od 1974 (Njemačka), a do danas je kao lijek odobren u više EU država.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Metaspon odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Metaspon veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Metaspon 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 Metaspon, 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 Metaspon

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu u promet u Republici Hrvatskoj dano je 02. kolovoza 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Metaspon, 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 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

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

Datum: Rujan 2021.

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 Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 02. kolovoza 2021. godine.

Metaspon je indiciran u odraslih za ublažavanje simptoma blagog do umjerenog osteoartritis koljena.

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

Glukozamin je endogena tvar. Egzogen primjena glukozaminsulfata pokazala je povećanje sinteze proteoglikana u hrskavici i posljedično zaustavljanje degradacije zglobne hrskavice. Dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da glukozamin ima pozitivan učinak na metabolizam hrskavice.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

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

Metaspon je prašak za oralnu otopinu koji sadrži 1500 mg glukozaminsulfata (kao 1884 mg glukozaminsulfata natrijevog klorida, što odgovara 1178 mg glukozamina i 384 mg natrijevog klorida), pakiran je u laminirane papirnate vrećice (papir/LDPE/Al/Surlyn). Vrećice su pakirane u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 30 vrećica.

Pomoćne tvari u lijeku su sukraloza, sorbitol (E420), citratna kiselina, makrogol 4000, aroma limuna (aromatični pripravci, prirodne arome, maltodekstrin, arapska guma (E414), butilhidroksianizol (E320) i askorbatna kiselina (E300)).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar glukozaminsulfat natrijev klorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

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

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

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za glukozaminsulfat natrijev klorid identičan je zahtjevu proizvođača djelatne tvari, odnosno u skladu je s monografijom Ph.Eur. U odnosu na monografiju dodatno je propisano ispitivanje specifičnih mikroorganizama *Salmonella*, *S. aureus* i *P. aeruginosa*.

Priloženi su certifikati analize za tri serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 2 godine.

II.3 Lijek

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

Razvoj formulacije bio je usmjeren na dobivanje praška za oralnu primjenu nakon otapanja u vodi. Pored djelatne tvari, glavni sastojak formulacije je sorbitol koji ima ulogu sladila i punila. Ukratko je opisana uloga preostalih pomoćnih tvari u formulaciji lijeka. Sve pomoćne tvari, izuzev arome limuna, su Ph.Eur. kakvoće.

Proizvodni postupak je standardni postupak pripreme praška. Sastoji je od pripreme smjesa pojedinih tvari koje se zasebno miješaju i prosijavanju te konačne smjese. Na navedeni način osigurava se homogenost cijele smjese. Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan, navedeni su procesni parametri i oprema. Priloženi su rezultati provedene validacije proizvodnog postupka za 3 serije lijeka. Temeljem priloženih podataka zaključuje se da je postupak proizvodnje lijeka validiran.

Dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće je u skladu s Ph. Eur. i ICH smjernicom. Korištene analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su rezultati analize za 3 pilot i 3 proizvodne serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri pilot i jednoj proizvodnoj seriji lijeka. Temeljem priloženih rezultata te u skladu s ICH Q1E i CPMP/QWP/609/96/Rev 2, prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 4 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

Nisu priloženi rezultati ispitivanja fotostabilnosti, međutim s obzirom da je prašak zapakiran u neprozirne vrećice te da nije namijenjen čuvanju izvan vrećica zaključeno je da je provedeno ispitivanje stabilnosti adekvatno za prijedlog uvjeta čuvanja lijeka.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Metaspon 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

Dostavljen je opsežan pregled nekliničkih *in vitro* i *in vivo* studija primarne farmakodinamike glukozamina. Studije sekundarne farmakodinamike su ograničene te stručnjak u ovom dijelu opisuje učinke glukozamina koji nisu povezani s njegovim primarnim mehanizmom djelovanja: antineoplastički i ateroprotektivni. Podaci o mogućim farmakodinamičkim interakcijama glukozamina su ograničene, kao i kod ostalih proizvoda koji sadrže glukozamin na tržištu. S obzirom na opsežno kliničko iskustvo koje upućuje da glukozamin nema neželjenih učinaka na kardiovaskularni, respiratorni i središnji živčani sustav, farmakološki dio dokumentacije podupire predloženu zakonsku osnovu i ocjenjuje se prihvatljivim.

III.3 Farmakokinetika

Dostavljen je opis farmakokinetike glukozaminsulfata na temelju dostupnih literaturnih referenci. Farmakokinetička svojstva glukozaminsulfata su dobro poznata i istražena u dugotrajnoj kliničkoj praksi. Važnost kliničkih podataka nadilazi nekliničke.

III.4 Toksikologija

Genotoksičnost

Procjena relevantnosti dostavljenih studija genotoksičnosti za kliničku primjenu je teška. Rezultati pojedinih studija su kontradiktorni. Korištene su različite doze/ koncentracije glukozamina, te se iz dostavljenih studija ne čini da su samo visoke doze povezane s pozitivnim rezultatom testa genotoksičnosti. Prema dodatnim istraživanjima, čini se da je dodatak kiselih skupina sulfata i fosfata na poziciju 6 molekule G-HCl odgovoran za cijepanje DNA te da su u proces uključeni reaktivni kisikovi radikali ili G-HCl radikali stvoreni u procesu samooksidacije amino-šećera (katalizirano bakrovim ionima). Nije poznata klinička relevantnost ovih nalaza.

Kancerogenost

Nisu dostavljeni relevantni podaci za procjenu kancerogenosti. Uzevši u obzir dosadašnje kliničko iskustvo te endogeno prirodu glukozamina, nedostatak studija kancerogenosti može se smatrati prihvatljivim. Osim toga, prema novijoj literaturi, aktivno se istražuje smanjuje li glukozamin incidenciju kolorektalnog karcinoma (Ibáñez-Sanz i sur., 2018; Kantor i sur., 2019).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu dostupni literaturni podaci o njegovoj reproduktivnoj i razvojnoj toksičnosti iz konvencionalnih studija. Zbog tih nedostataka, ne preporuča se uzimati glukozamin tijekom trudnoće i dojenja.

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

Eksperimentalna procjena rizika za okoliš nije napravljena, što je i u skladu s trenutno važećom EMA-inom smjernicom *Environmental risk assessment of medicinal products for human use (2006)*. Smatra se kako nije vjerojatno da bi glukozamin, kao ugljikohidrat, mogao predstavljati značajan rizik za okoliš.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

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*

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. 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 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 Metaspon.

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, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci. Odnos koristi i rizika primjene lijeka Metaspon ocijenjen je pozitivnim u odobrenim indikacijama.

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 Metaspon 1500 mg prašak za oralnu otopinu 02. kolovoza 2021. godine.