

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem (oksikodonklorid)**

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

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

#### **Što je Oxygerolan i za što se koristi?**

Oxygerolan je generički lijek. To znači da je Oxygerolan esencijalno sličan referentnom lijeku OxyContin 10 mg, 20 mg i 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem 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 istu djelatnu tvar 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.

Oxygerolan je jak analgetik (lijek za ublažavanje boli) i pripada skupini opioida. Primjenjuje se za ublažavanje teških bolova koji zahtijevaju liječenje samo opioidnim analgeticima.

#### **Kako djeluje Oxygerolan?**

Oxygerolan sadrži djelatnu tvar oksikodon koja se u lijeku nalazi u obliku klorida. Oksikodon ima afinitet za opioidne receptore kappa, mu i delta u mozgu, leđnoj moždini i perifernim organima. Oksikodon je opioidni agonist na tim receptorima bez antagonističkog učinka. Terapijski učinak je uglavnom analgetski i sedativni. Uspoređen s konvencionalnim oksikodonom, sam ili u kombinaciji, oksikodon osigurava puno dulji period olakšanja boli bez porasta nuspojava.

#### **Kako se primjenjuje Oxygerolan?**

Oxygerolan su tablete s produljenim oslobađanjem, a uzimaju se ovisi o intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika na liječenje.

Primjena Oxygerolan tableta s produljenim oslobađanjem ne preporuča se u djece mlađe od 12 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Uobičajena početna doza za bolesnika koji do sada nije uzimao opioide je 10 mg oksikodonklorida u intervalima od 12 sati, a bolesnik koji je već uzimao opioide može započeti terapiju sa višim dozama.

Oxygerolan tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se u određenoj dozi dva puta dnevno u točno određeno vrijeme, a mogu se uzimati sa ili bez hrane, s dovoljno tekućine. Tablete se moraju progutati cijele, ne smiju se lomiti, žvakati ili mrviti.

Oxygerolan tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju se uzimati dulje no što je nužno, a kada bolesniku daljnje liječenje oksikodonom nije potrebno, uputno je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Za detaljne informacije o doziranju 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 Oxygerolan?**

Budući da je Oxygerolan generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku OxyContin. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Oxygerolan?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Oxygerolan odobren?**

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

Kako bi se osiguralo da se Oxygerolan 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 Oxygerolan, 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 Oxygerolan**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. travnja 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Oxygerolan, 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 2018.

## **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

### **Znanstvena rasprava**

**Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem**  
**Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem**  
**Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem**  
**(oksikodonklorid)**

**Datum: Lipanj 2018.**

## 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 Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 26. travnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za liječenje teške boli koja zahtjeva opioidne analgetike.

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

Djelatna tvar u lijeku Oxygerolan je oksikodon (u obliku klorida), ima afinitet za opioidne receptore kappa, mu i delta u mozgu, leđnoj moždini i perifernim organima. Terapijski učinak oksikodona je uglavnom analgetski i sedativni.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem 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 OxyContin 10 mg, 20 mg i 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Mundipharma Gesellschaft m.b.H., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1999. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Oxygerolan su tablete s produljenim oslobađanjem koje sadrže 10 mg, 20 mg ili 40 mg oksikodonklorida. Pakirane su u PVC / PVdC aluminijske blistere, u kutiji. Pakiranje lijeka u jačini od 10 i 20 mg sadrži 60 tableta s produljenim oslobađanjem dok pakiranje lijeka u jačini od 40 mg sadrži 30 tableta s produljenim oslobađanjem.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su kollidon SR (sastoji se od poli(vinilacetata), povidona (K 30), natrijevog laurilsulfata i silicijevog dioksida), mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid i biljni magnezijev stearat. Ovojnica tableta svih jačina sadrži poli(vinilni alkohol), talk (E 553b), titanijev dioksid (E 171), makrogol 3350 i lecitin (sojin) (E 322), dok tablete u jačini od 20 i 40 mg dodatno sadrže i željezov oksid, žuti (E 172), željezov oksid, crni (E 172), željezov oksid, crveni (E 172).

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar oksikodonklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Oksikodonklorid je bijeli do gotovo bijeli higroskopian prašak, lako topljiv u vodi, umjereno topljiv u bezvodnom etanolu i gotovo netopljiv u toluenu.

Za djelatnu tvar oksikodonklorid korištena je CEP procedura tri proizvođača. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođači se pozivaju na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar oksikodonklorid je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom te sa sve tri važeće Ovjernice uz dodatni zahtjev za ne-rutinsko ispitivanje mikrobiološke čistoće. Proizvođač lijeka za provjeru kakvoće djelatne tvari koristi Ph.Eur. metode te GC metodu opisanu u dodatku CEP-a (jednog od proizvođača) za ispitivanje otapala metanola i izopropilnog alkohola.

Dostavljeni su rezultati i certifikati analize proizvođača lijeka za sva tri proizvođača djelatne tvari oksikodonklorid. Rezultati su usporedivi i unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

### **II.3 Lijek**

Oxygerolan 10 mg tablete su bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 7,1 mm i debljine 3,4 mm.

Oxygerolan 20 mg tablete su blijedo ružičaste, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 5,1 mm i debljine 3,8 mm.

Oxygerolan 40 mg tablete su svijetlo smeđe, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 7,1 mm i debljine 4,4 mm.

Razvoj lijeka obuhvaća razvoj 5 jačina oksikodonklorid tableta s produljenim oslobađanjem (5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg), a temelji se na referentnom lijeku *OxyContin film coated tablets* nositelja Mundipharma GmbH. Sve jačine lijeka sadrže isti kvalitativni sastav jezgre tableta s različitim sastavom ovojnice tableta (razlika u omjeru tvari u ovojnici te u prisustvu boja). Razvijene su dvije homologne grupe: jačine od 5 mg i 10 mg proporcionalno kvantitativnog sastava te jačine od 20 mg, 40 mg i 80 mg također proporcionalno kvantitativnog sastava. Za davanje odobrenja za RH prijavljene su jačine od 10 mg, 20 mg i 40 mg. Razvoj formulacija i proizvodnog postupka adekvatno je opisan.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno s jačinama od 5mg, 10mg, 20mg i 80mg. Za izuzeće od provedbe ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 40 mg priloženi su odgovarajući podaci u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*).

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

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti za sve tri jačine lijeka zasebno. Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, a 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 rezultati analize za po 3 serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka do 36 mjeseci pri 25°C/60%RV, do 12 mjeseci pri 30°C/65%RV te do 6 mjeseci pri 40°C/75%RV za 3 pilot serije i 1 proizvodnu seriju svake jačine lijeka (za jačinu od 20 mg priloženi su rezultati za 1 dodatnu proizvodnu seriju). Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz čuvanje na temperaturi do 25°C.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Oxygerolan je generički lijek referentnog lijeka OxyContin 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 oksikodonklorid, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je šest izvješća o ispitivanju bioekvivalencije u kojima je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka OxyContin, nositelja odobrenja Mundipharma Gesellschaft m.b.H., s tržišta Austrije.

Obzirom da se radi o farmaceutskom obliku tablete s produljenim oslobađanjem, priložene su po tri bioekvivalencijske studije za doze 10 mg i 20 mg: *jednokratno doziranje u uvjetima natašte jednokratno doziranje u stanju sitosti i višekratno doziranje u uvjetima natašte*. *Višekratno* ispitivanje u uvjetima natašte je u skladu sa sažetkom referentnog lijeka prema kojemu hrana nema utjecaj na opseg apsorpcije.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 40 mg na temelju sljedećih podataka:

- sve jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti
- sastav svih jačina lijeka je kvantitativno proporcionalan (postoje dvije homologne grupe: u prvu grupu spadaju doze 5 mg i 10 mg, dok u drugu grupu spadaju doze 20 mg, 40 mg i 80 mg)
- dostupna *in vitro* disolucijska ispitivanja (pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8)
- prema SPC-u sažetka oksikodon pokazuje linearnu kinetiku u rasponu terapijskih doza

Provedena su slijedeća ispitivanja bioekvivalencije:

1) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze natašte između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 20 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 20 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0,5, 1,0, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 i 36,0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	182,25 ± 44,955	194,06 ± 43,617	19,35 ± 6,564	2,00 (1,00 - 6,00)
Referent	179,94 ± 44,665	192,36 ± 45,195	18,30 ± 4,841	2,50 (1,00 - 6,00)
Omjer (90% CI)*	1,012 (0,964- 1,063)	1,010 (0,966- 1,056)	1,043 (0,986- 1,104)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

2) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze u stanju sitosti između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 20 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 20 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 8 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0,5, 1,0, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 i 36,0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.



U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-τ</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Test</b>	195,77 ± 44,812	205,54 ± 46,725	20,76 ± 4,510	3,25 (0,50 – 6,00)
<b>Referent</b>	193,50 ± 56,309	204,91 ± 57,705	20,26 ± 5,795	4,00 (0,50 – 8,00)
<b>Omjer (90% CI)*</b>	1,029 (0,973- 1,088)	1,018 (0,966- 1,074)	1,040 (0,977- 1,107)	
AUC <sub>0-τ</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

3) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti nakon višekratnog doziranja u uvjetima natašte između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 20 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 20 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Tijekom svakog perioda doziranja (1.-4. dan, 7 dana *wash-out*, 11.-14. dan) uzeto je 22 uzorka krvi i to na način da je od 1. do 3. dana uzet uzorak prije svakog doziranja (2x dnevno) dok su 4. dan uzorci krvi uzimani prije doziranja lijeka te u 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 12,0, sati nakon doziranja lijeka u četvrtom danu odnosno četrnaestom danu. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max,ss</sub> [ng/ml]	C <sub>min,ss</sub> [ng/ml]	t <sub>max,ss</sub> [h]
<b>Test</b>	230,11 ± 76,755	29,80 ± 9,525	11,15 ± 4,925	2,5 (0,5-4,5)
<b>Referent</b>	225,53 ± 74,493	29,90 ± 10,029	10,88 ± 4,142	2,3 (1,00-7,00)
<b>Omjer (90% CI)*</b>	1,021 (0,971-1,073)	1,004 (0,945-1,066)	1,003 (0,918-1,096)	

<b>AUC<sub>0-τ</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, unutar intervala doziranja, u stanju dinamičke ravnoteže.
<b>C<sub>max,ss</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže
<b>C<sub>min,ss</sub></b>	Najmanja koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije metabolita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.
*	log-transformirane vrijednosti

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

4) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 10 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 10 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 8 dana.

Tijekom svakog perioda doziranja uzeto je 22 uzorka krvi i to na način da je prvi uzorak uzet prije doziranja a ostali su uzorci uzimani u 0,5, 1,0, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 i 36,0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Test</b>	92,10 ± 29,614	100,33 ± 32,175	10,00 ± 2,828	2,38 (0,50-5,00)
<b>Referent</b>	88,45 ± 33,519	99,69 ± 33,980	8,99 ± 3,035	2,00 (1,00-5,00)
<b>Omjer (90% CI)*</b>	1,055 (1,015-1,098)	1,011 (0,974- 1,049)	1,136 (1,061-1,216)	
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

5) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 10 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 10 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 8 dana.

Tijekom svakog perioda doziranja uzeto je 22 uzorka krvi i to na način da je prvi uzorak uzet prije doziranja a ostali su uzorci uzimani u 0.5, 1.0, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 16.0, 24.0 i 36.0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	99,65 ± 31,799	106,29 ± 33,150	11,31 ± 3,130	4,00 (1,00-8,00)
Referent	99,11 ± 29,266	109,73 ± 32,249	10,40 ± 2,595	4,00 (1,50-6,00)
Omjer (90% CI)*	0,997 (0,948-1,048)	0,962 (0,916-1,011)	1,082 (1,011-1,158)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

6) Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti nakon višekratnog doziranja u uvjetima natašte između testnog lijeka *Oxycodone Hydrochloride 10 mg prolonged release film-coated tablets* i referentnog lijeka *OxyContin retard 10 mg-Filmtabletten* na 30 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Tijekom svakog perioda doziranja (1.-4. dan, 7 dana *wash-out*, 11.-14. dan) uzeto je 22 uzorka krvi i to na način da je od 1. do 3. dana uzet uzorak prije svakog doziranja (2x dnevno) dok su 4. dan uzorci krvi uzimani prije doziranja lijeka te u 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, sati nakon doziranja lijeka u četvrtom danu odnosno četrnaestom danu. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar oksikodon. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-τ</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max,ss</sub> [ng/ml]	C <sub>min12,ss</sub> [ng/ml]	t <sub>max,ss</sub> [h]
Test	92,66 ± 28,403	12,40 ± 3,419	4,35 ± 1,794	2,02 (0,5 – 4,50)
Referent	98,96 ± 29,702	12,68 ± 3,475	4,62 ± 1,62	2,12 (1,00 - 4,50)
Omjer (90% CI)*	0,932 (0,901-0,963)	0,976 (0,941-1,012)	0,925 (0,872-0,981)	
AUC <sub>0-τ</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, unutar intervala doziranja, u stanju dinamičke ravnoteže.			
C <sub>max,ss</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže			
C <sub>min12,ss</sub>	koncentracija analita na kraju intervalnog doziranja u stanju dinamičke ravnoteže.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije metabolita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 40 mg (eng. *biowaiver*) proizvođač je proveo disolucijsko ispitivanje u skladu sa smjernicom za bioekvivalenciju *Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*). Kvalitativni sastav različitih jačina lijeka između doze 20 mg i 40 mg je jednak te je sastav različitih jačina lijeka kvantitativno proporcionalan.

Na temelju izračuna faktora f2 zaključeno je kako su profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 20 mg i 40 mg slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 20 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 40 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 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 Oxygerolan.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Oxycodone hydrochloride 5 mg prolonged-release film-coated tablets*, koje je prethodno prihvaćeno u EU.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Oxygerolan odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka OxyContin 10 mg, 20 mg i 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Oxygerolan tableta u jačini od 10 i 20 mg sa tabletama referentnog lijeka (odgovarajućih jačina) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta (za jačine od 20 i 40 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Oxygerolan 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 Oxygerolan 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Oxygerolan 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Oxygerolan 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem, dana 26. travnja 2018. godine.