

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Parkol 1 mikrogram meke kapsule Parkol 2 mikrograma meke kapsule (parikalcitol)

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

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

Što je Parkol i za što se koristi?

Parkol je generički lijek. To znači da je Parkol esencijalno sličan referentnom lijeku Zemplar 1 mikrogram; 2 mikrograma meke kapsule 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.

Parkol služi kao izvor aktivnog vitamina D kada ga tijelo ne može dovoljno proizvesti, čime se sprječavaju posljedice niskih razina aktivnog vitamina D u osoba s bolešću bubrega (3., 4. i 5. stadij), tj. sprječavaju se visoke razine paratireoidnog hormona koje mogu izazvati tegobe s kostima.

Kako djeluje Parkol?

Parkol sadrži djelatnu tvar parikalcitol, sintetski oblik aktivnog vitamina D. Aktivni vitamin D nužan je za normalno funkcioniranje mnogih tkiva u tijelu, uključujući paratireoidnu žlijezdu i kosti. U osoba s urednom funkcijom bubrega, taj aktivni oblik vitamina D prirodno stvaraju bubrezi, no zataje li bubrezi, stvaranje aktivnog vitamina D znatno je smanjeno.

Kako se primjenjuje Parkol?

Parkol su meke kapsule, uzimaju se kroz usta.

Uobičajena doza kod kronične bolesti bubrega 3. i 4. stadija je jedna kapsula svaki dan, ili svaki drugi dan, do tri puta na tjedan.

Uobičajena je doza kod kronična bolest bubrega 5. stadija je jedna kapsula svaki drugi dan, do tri puta na tjedan.

Liječnik će na temelju nalaza laboratorijskih pretraga odlučiti treba li promijeniti dozu.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Parkol?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Parkol?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Parkol može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Parkol odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Parkol odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Zemplar. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Parkol veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Parkol 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 Parkol, 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 Parkol

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Parkol 1 mikrogram meke kapsule i Parkol 2 mikrograma meke kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 19. lipnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Parkol, 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 srpnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Parkol 1 mikrogram meke kapsule
Parkol 2 mikrograma meke kapsule
(parikalcitol)**

Datum: Srpanj 2020.

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 Parkol 1 mikrogram meke kapsule i Parkol 2 mikrograma meke kapsule, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 19. lipnja 2020. godine.

Ovaj lijek je indiciran za sprječavanje i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom (kronična bubrežna bolest stupanj 3 i stupanj 4) i bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (kronična bubrežna bolest stupanj 5) koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

Djelatna tvar u lijeku Parkol, parikalcitol, je sintetski, biološki aktivan analog kalcitriola sa svojstvima vitamina D, koji sadrži modifikacije u postraničnom lancu (D2) i u prstenu A (19-nor). Za razliku od kalcitriola, parikalcitol je selektivni aktivator vitamin D receptora (VDR). Parikalcitol selektivno pojačava ekspresiju VDR-a u paratireoidnoj žlijezdi, pri čemu ne povišuje VDR u crijevu i slabije djeluje na resorpciju kosti. Parikalcitol pojačava i ekspresiju receptora osjetljivih na kalcij (CaSR) u paratireoidnoj žlijezdi. Na taj način parikalcitol, inhibicijom proliferacije u paratireoidnoj žlijezdi i smanjenjem sinteze i lučenja PTH-a, snižava razinu PTH-a uz minimalni utjecaj na razinu kalcija i fosfora. Može djelovati i izravno na koštane stanice te održavati volumen kosti i poboljšavati mineralizaciju njene površine. Ispravljanjem nenormalne razine PTH-a, uz normalizaciju homeostaze kalcija i fosfora, može se spriječiti ili liječiti metabolička bolest kosti povezana s kroničnom bolesti bubrega.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Parkol 1 mikrogram meke kapsule i Parkol 2 mikrograma meke kapsule dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Zemlar 1 mikrogram; 2 mikrograma meke kapsule, nositelja odobrenja AbbVie d.o.o., odobrenog prvi put 2002. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Parkol su meke kapsule koje sadrže 1 mikrogram, odnosno 2 mikrograma parikalcitola, pakirane su u PVC/PVDC/Al blistere, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 28 mekih kapsula. Pomoćne tvari sadržaja kapsula su trigliceridi, srednje duljine lanca, etanol (96-postotni), butilhidroksitoluen. Pomoćne tvari u ovojnici kapsule su želatina, glicerol, voda, titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172) (samo Parkol 2 mikrograma meke kapsule).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar parikalcitol nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Parikalcitol je bijeli do gotovo bijeli prašak, netopljiv u vodi na sobnoj temperaturi, ali topljiv u većini polarnih otapala, npr. eter, metanol, etanol.

Za djelatnu tvar parikalcitol 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 parikalcitol razlikuje se od zahtjeva kakvoće proizvođača djelatne tvari, što je ocijenjeno odgovarajućim. Za provjeru kakvoće djelatne tvari proizvođač lijeka koristi vlastite *in-house* metode za određivanje sadržaja i srodnih tvari za koje je priložio i odgovarajuće podatke o validaciji.

Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka za dvije serije djelatne tvari te rezultati analize proizvođača djelatne tvari 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 60 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku, zaštićeno od svjetlosti, na temperaturi -18 °C ili nižoj.

II.3 Lijek

Parkol 1 mikrogram su bijele do gotovo bijele, ovalne meke želatinske kapsule koje sadrže bistru uljnu tekućinu, dimenzije (7,6 - 8,9) mm x (5,1 - 6,0) mm.

Parkol 2 mikrograma su crvene, ovalne meke želatinske kapsule koje sadrže bistru uljnu tekućinu, dimenzije (8,8 - 10,4) mm x (5,9 - 6,9) mm.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti formulaciju generički ekvivalentnu referentnom lijeku *Zemplar 1 µg; 2 µg capsule, soft* (nositelja odobrenja AbbVie Deutschland GmbH & Co.). Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 2 µg. Za nižu dozu (1 mikrogram) prihvaćeno je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije budući su zadovoljeni svi uvjeti u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr** te je priloženim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog lijeka jačina 2 mikrograma i 1 mikrogram u QC mediju demonstrirana sličnost profila oslobađanja između dvije jačine lijeka.

Proizvodni postupak sastoji se od priprave smjese za punjenje kapsula, priprave želatinske smjese, kapsuliranja, sušenja i pakiranja. Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama te su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

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

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na četiri serije lijeka jačine 1 µg i tri serije lijeka jačine 2 µg u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da je lijek fotostabilan. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Parkol je generički lijek referentnog lijeka Zemplar 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 parikalcitola, 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 izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, jačine 2 mikrograma, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zemplar 2 µg capsule, soft*, nositelja odobrenja AbbVie Deutschland GmbH & Co., s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 2 mikrograma, dok je za jačinu od 1 mikrogram zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- farmakokinetika parakalcitola je linearna unutar terapijskog raspona doza
- obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav dviju jačina lijeka je isti te je sastav obje jačine lijeka kvantitativno proporcionalan
- disolucijski profili su slični između jačine 1 mikrogram i jačine 2 mikrograma za koju je provedeno ispitivanje bioekvivalencije.

Provedeno je jedno randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze (4 x 2 µg) u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka, s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 22 zdravih ispitanika (16 žena i 6 muškaraca), te su svi završili ispitivanje i uključeni su u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.500, 1.00, 1.50, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.33, 3.67, 4.00, 4.50, 5.00, 6.00, 8.00, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, i 48.0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar parikalcitol. 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 _{0-t} [pg /ml/h]	AUC _{0-∞} [pg/ml/h]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	3160.77 ± 607.04	3404.19 ± 642.26	284.68 ± 61.10	2.17 (1.50 - 4.50)
Referentni lijek	3189.13 ± 512.43	3448.68 ± 552.83	284.49 ± 49.22	2.33 (1.00 - 5.00)
*Omjer (90% CI)	98.26% (93.92- 102.81)	98.01% (93.73- 102.49)	99.17% (90.51- 108.66)	
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

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 1 mikrogram dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 1 mikrogram i 2 mikrograma. Zaključeno je da je sličnost profila brzine oslobađanja u QC mediju, u svrhu ekstrapolacije bioekvivalencije na jačinu lijeka od 1 mikrogram, potvrđena odgovarajućim izračunom faktora sličnosti, sukladno uvjetima propisanim smjernicom *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**.

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Parkol.

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 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, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Parkol odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Zemlar 1 mikrogram; 2 mikrograma meke kapsule čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Parkol mekih kapsula i kapsula referentnog lijeka (jačine 2 mikrograma) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Parkol 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 Parkol 1 mikrogram meke kapsule i Parkol 2 mikrograma meke kapsule 19. lipnja 2020. godine.