

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Spazur 5 mg filmom obložene tablete Spazur 10 mg filmom obložene tablete (solifenacinsukcinat)

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

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

#### Što je Spazur i za što se koristi?

Spazur je generički lijek. To znači da je Spazur esencijalno sličan referentnom lijeku Vesicare 5 mg filmom obložene tablete i Vesicare 10 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.

Spazur se koristi u odraslih za liječenje simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Ti simptomi uključuju: snažnu i iznenadnu potrebu za mokrenjem bez prethodnog upozorenja, učestalost potrebu za mokrenjem ili nehotično bježanje mokraće zbog nemogućnosti pravovremenog odlaska na toalet.

#### Kako djeluje Spazur?

Spazur sadrži djelatnu tvar solifenacinsukcinat koja pripada skupini lijekova koji se zovu antikolinergici. Ti se lijekovi primjenjuju za smanjenje aktivnosti prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, smanjuju učestalost mokrenja i povećavaju količinu mokraće koja se može zadržati u mokraćnom mjehuru.

#### Kako se primjenjuje Spazur?

Spazur su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta. Tablete se ne smiju gnječiti, a mogu se uzimati uz hranu ili bez nje.

Preporučena doza je 5 mg jednom dnevno, a prema potrebi doza se može povećati na 10 mg jednom dnevno. Tableta od 10 mg može se razdijeliti na jednake doze.

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 Spazur?**

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

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

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

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

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

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

Kako bi se osiguralo da se Spazur 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 Spazur, 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 Spazur**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Spazur 5 mg filmom obložene tablete i Spazur 10 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. lipnja 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Spazur, 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 2018.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Spazur 5 mg filmom obložene tablete  
Spazur 10 mg filmom obložene tablete  
(solifenacinsukcinat)**

**Datum: Srpanj 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 Spazur 5 mg filmom obložene tablete i Spazur 10 mg filmom obložene tablete u promet, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 28. lipnja 2018. godine.

Ovaj lijek je indiciran u odraslih za simptomatsko liječenje neodgodive inkontinencije i/ili povećane učestalosti mokrenja i neodgodive potrebe za mokrenjem u bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mjehura.

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

Djelatna tvar u lijeku Spazur je solifenacin, kompetitivni specifični antagonist kolinergičkih receptora.

Mokraćni mjehur inerviraju parasimpatički kolinergički živci. Acetilholin steže glatki mišić detruzora preko muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M3. *In vitro* i *in vivo* farmakološka ispitivanja pokazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M3. Osim toga, solifenacin se pokazao specifičnim antagonistom za muskarinske receptore budući da je pokazao mali ili nikakav afinitet za različite druge receptore i ionske kanale.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Spazur 5 mg filmom obložene tablete i Spazur 10 mg filmom obložene tablete u promet 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 lijeku Vesicare 5 mg filmom obložene tablete i Vesicare 10 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Astellas Pharma S.A.S France, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2004. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Spazur filmom obložene tablete sadrže 5 mg solifenacinsukcinata (što odgovara 3,8 mg solifenacina), odnosno 10 mg solifenacinsukcinata (što odgovara 7,5 mg solifenacina). Pakirane su u PVC/PE/PVDC//Al ili Al//Al blistere, u kutiju. Svaka kutija sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su laktoza hidrat; kukuruzni škrob; djelomično prethodno geliran kukuruzni škrob; magnezijev stearat, pročišćena voda. Pomoćne tvari u ovojnici tableta jačine 5 mg su Opadry Yellow 02F220022 (hipromeloza 5cp; titanijev dioksid (E171); makrogol 8000; talk; žuti željezov oksid (E172)), pročišćena voda. Pomoćne tvari u ovojnici tableta jačine 10 mg su Opadry Pink 02F240016 (hipromeloza 5cp; titanijev dioksid (E171); makrogol 8000; talk; crveni željezov oksid (E172); žuti željezov oksid (E172)), pročišćena voda.

## II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar solifenacinsukcinat opisana je u Europskoj farmakopeji. Solifenacinsukcinat je bijeli ili svijetlo žuti prašak, vrlo lako topljiv u vodi, etanolu (96%), gotovo netopljiv u heptanu.

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar solifenacinsukcinat dvaju proizvođača.

Za djelatnu tvar solifenacinsukcinat oba proizvođača korištena je CEP procedura. 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 proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljen je jedinstveni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar solifenacinsukcinat za oba proizvođača djelatne tvari. Zahtjev kakvoće je odgovarajući, postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećim Ovjernicama, uz dodatne zahtjeve proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize za po dvije serije solifenacinsukcinata oba proizvođača djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari jednog proizvođača, proizvođač se poziva na CEP, prema kojima je period retestiranja djelatne tvari 60 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

Za djelatnu tvar drugog proizvođača ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija solifenacinsukcinata te je potvrđen period retestiranja djelatne tvari od 30 mjeseci.

## II.3 Lijek

Spazur 5 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera od 5,6 mm do 6,0 mm.

Spazur 10 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s urezom na jednoj strani, promjera od 7,7 mm do 8,1 mm.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno su opisani. Lijek je razvijan po uzoru na referentni lijek *Vesicare 10 mg, film-coated tablet*, nositelja odobrenja Astellas Pharma S.A.S France. Dostavljeni su odgovarajući podaci o djelatnoj i pomoćnim tvarima u lijeku. Navedena je uloga pomoćnih tvari u formulaciji lijeka te potvrđena kompatibilnost.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno s jačinom od 10 mg. Za izuzeće od provedbe ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 5 mg dostavljeni su odgovarajući usporedni profili oslobađanja djelatne tvari u 3 medija različitog pH (0,1N HCl, acetatni pufer pH 4,5 i fosfatni pufer pH 6,8).

Proizvodni postupak je standardni postupak proizvodnje filmom obloženih tableta i 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 obje jačine lijeka. Propisani su isti parametri ispitivanja s istim dozvoljenim granicama za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka, osim granica za sadržaj vode. 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 certifikati analize za više serija obje jačine lijeka proizvedenih s djelatnom tvari oba proizvođača te u oba pakiranja predložena za tržište (Al/Al blister i PVC/PE/PVDC/Al blister). Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na ukupno 10 serija lijeka (po 5 serija svake jačine lijeka) u oba pakiranja predložena za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Spazur je generički lijek referentnog lijeka Vesicare 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 solifenacina, 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 jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, u najvećoj jačini od 10 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Vesicare 10 mg, film-coated tablet*, nositelja odobrenja Astellas Pharma S.A.S France, s tržišta Francuske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 10 mg, dok je za jačinu od 5 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- linearne farmakokinetike solifenacina u rasponu terapijskih doza
- sastava lijeka među jačinama 10 mg i 5 mg koji je kvantitativno proporcionalan
- istog postupka proizvodnje obje jačine lijeka
- sličnosti profila oslobađanja djelatne tvari između jačine za koju je dokazana *in vivo* bioekvivalencija i druge jačine lijeka.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih filmom obloženih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 10 mg natašte, u 24 zdrava muška ispitanika azijskog podrijetla (20-37 godina, BMI 18,51 – 26,79 kg/m<sup>2</sup>). Od ukupno 24 ispitanika, 22 ispitanika je završilo studiju (dva ispitanika su odustala od daljnjeg sudjelovanja u studiji iz osobnih razloga). Obzirom da spol i rasa ne utječu na farmakokinetiku solifenacina, odabrana ispitivana populacija (samo muškarci azijskog podrijetla) je prihvatljiva. Period ispiranja bio je 20 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su 0, 0.50, 1.00, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 5.50, 6.00, 6.50, 7.00, 7.50, 8.00, 8.50, 9.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00, 60.00 i 72.00 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari solifenacin. 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>0-72</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> * [g/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	884,53 ± 242,19	-	22,69 ± 6,68	5,00 (2,50 - 9,00)
Referentni lijek	828,25 ± 246,70	-	20,96 ± 5,99	6,25 (2,50 – 10,00)
*Omjer (90% CI)	107,7043 (101,6658 - 114,1013)	-	108,2532 (102,1395 - 114,7328)	
AUC <sub>0-72</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. *AUC <sub>0-∞</sub> nije potrebno računati kada je umjesto AUC <sub>0-t</sub> korišten izraz AUC <sub>0-72h</sub>			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* log-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> 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 5 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačine 10 mg i jačine 5 mg. Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\**. Zaključeno je kako su profili oslobađanja za obje jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 10 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 5 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 Spazur.

## **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, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Spazur odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Vesicare 5 mg filmom obložene tablete i Vesicare 10 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Spazur tableta i tableta referentnog lijeka (na jačini od 10 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta (za jačinu od 5 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Spazur 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 Spazur 5 mg filmom obložene tablete i Spazur 10 mg filmom obložene tablete 28. lipnja 2018. godine.