

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete (tenofovirdizoproksil)

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

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

Što je Tenofovirdizoproksil Remedica i za što se koristi?

Tenofovirdizoproksil Remedica je lijek koji sadrži djelatnu tvar tenofovirdizoproksil. Ta djelatna tvar je antiretrovirusni ili antivirusni lijek.

Tenofovirdizoproksil Remedica je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Viread 245 mg filmom obložene tablete proizvođača Gilead Sciences Ireland UC, Irska. 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.

Lijek se primjenjuje za liječenje HIV- ili HBV-infekcije ili za oboje kod odraslih te adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina.

Kako djeluje Tenofovirdizoproksil Remedica?

Tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a reverzne transkriptaze, a kod HBV-a DNK polimeraze) koji su tim virusima neophodni za umnožavanje. Kod HIV-a, Tenofovirdizoproksil Remedica uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Kako se primjenjuje Tenofovirdizoproksil Remedica?

Ovaj lijek potrebno je uzimati točno onako kako je liječnik propisao.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno uz obrok. Ako bolesnik ima posebnih poteškoća pri gutanju, tabletu može smrviti vrhom žlice te prašak pomiješati s oko 100 ml (pola čaše) vode, soka od naranče ili grožđa pa odmah popiti.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica?

Budući da je Tenofovirdizoproksil Remedica generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom Viread 245 mg filmom obložene tablete. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica?

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

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

Potrebno je prestati uzimati lijek Tenofovirdizoproksil Remedica i obratiti se liječniku ukoliko bolesnik misli da ima laktacidozu.

Laktacidoza (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je rijetka (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:

- duboko, brzo disanje
- mamurnost
- mučnina, povraćanje i bol u trbuhu

Druge moguće ozbiljne nuspojave:

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

- bol u trbuhu (abdomen) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Rijetke (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- upala bubrega, pojačano mokrenje i osjećaj žeđi
- promjene u urinu i bol u leđima uzrokovani problemima u bubrezima, uključujući zatajenje bubrega
- omekšanje kostiju (uz bol u kostima koja ponekad uzrokuje prijelome), što se može dogoditi zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula
- masna jetra

Ostale nuspojave koje se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- proljev, povraćanje i mučnina
- omaglica
- osip
- slabost
- smanjenje fosfata u krvi

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

- glavobolja
- bol u trbuhu, nadutost i vjetrovi
- umor
- tegobe s jetrom

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

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima
- smanjena razinu kalija u krvi
- povišena razinu kreatinina u krvi
- tegobe s gušteračom

Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Na koji način je lijek Tenofovirdizoproksil Remedica odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Tenofovirdizoproksil Remedica odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Viread. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 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 Tenofovirdizoproksil Remedica?

Kako bi se osiguralo da se Tenofovirdizoproksil Remedica 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 Tenofovirdizoproksil Remedica, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika renalne toksičnosti („*Renal toxicity*“), povezanog s primjenom lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica nositelj odobrenja provodio je dodatne mjere minimizacije rizika.

Zdravstvenim radnicima su distribuirani edukacijski materijali s ciljem informiranja o bubrežnoj funkciji oboljelih od HIV-a i HBV-a tijekom liječenja tenofovirdizoprosilom, uključujući pomičnu mjerku za izračun klirensa kreatinina. Mjerenje učinkovitosti dodatnih mjera minimizacije rizika je pokazalo da su propisane mjere (praćenje bubrežne funkcije i prilagodba doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega) postale dio rutinske kliničke prakse za liječnike koji liječe HIV i HBV te je utvrđeno da je sigurnost primjene u odrasloj populaciji dovoljno pratiti putem rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti. Zdravstvenim radnicima su distribuirani i edukacijski materijali za primjenu lijekova koji sadrže tenofovirdizoproksil u djece i adolescenata s HIV-om i HBV-om.

Temeljem provedene studije, uporabom referentnog lijeka Viread, u kojoj je primjena u djece s HBV infekcijom u dobi od 2 do 12 godina praćena do 192 tjedna, nisu identificirana nova sigurnosna pitanja vezano za dugotrajnu primjenu te je utvrđeno da je sigurnost primjene u pedijatrijskoj populaciji dovoljno pratiti putem rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti.

Dodatne mjere minimizacije rizika, odnosno edukacijski materijali više nisu potrebni.

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 Tenofovirdizoproksil Remedica

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. studenog 2016. godine.

Dana 13. listopada 2022. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Remedica Ltd., Cipar te je naziv lijeka promijenjen u Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Tenofovirdizoproksil Remedica, 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 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene
tablete
(tenofovirdizoproksil)**

Datum: Lipanj 2023.

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 Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 30. studenog 2016. godine.

Dana 13. listopada 2022. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Remedica Ltd., Cipar te je naziv lijeka promijenjen u Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete.

Ovaj lijek indiciran je:

- u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1,
- za liječenje adolescenata s infekcijom virusom HIV-1 koji su u dobi od 12 do < 18 godina i imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja,
- za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, s dokazom aktivne replikacije virusa, trajno povišenim razinama serumske alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom,
- za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s dokazom virusa hepatitisa B rezistentnog na lamivudin,
- za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre,
- za liječenje kroničnog hepatitisa B u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina s kompenziranom bolešću jetre i dokazom imunološki aktivne bolesti, tj. aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama ALT-a u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom.

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

Lijek pripada skupini antivirusnih lijekova za sistemsku primjenu.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete 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 Viread nositelja odobrenja Gilead Sciences International Limited, odobrenog 2002. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila u obliku tenofovirdizoproksilsukcinata.

Tenofovirdizoproksil Remedica je svijetloplava filmom obložena tableta bademasta oblika, dimenzija 17,0 mm × 10,5 mm ± 5%.

Tablete su pakirane u bočice od polietilena visoke gustoće, zatvorene polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Svaka bočica sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta. Bočica osim tableta sadrži i spremnik sa sredstvom za sušenje. Pomoćne tvari u tableti su bezvodna laktoza, mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat (E470b), laktoza hidrat, hipromeloza (E464), triacetin (E1518), boja indigo carmine aluminium lake (E132) i titanijev dioksid (E171).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar tenofovirdizoproksil, nije opisana u Europskoj farmakopeji (Ph.Eur.). U obliku fumaratne soli opisana je u Internacionalnoj farmakopeji (Ph. Int.) dok je USP monografija u fazi pripreme.

Tenofovirdizoproksil je bijeli do gotovo bijeli kristaličan prašak, vrlo slabo topljiv u vodi i metilenkloridu, lako topljiv u metanolu, umjereno topljiv u bezvodnom etanolu, acetonitrilu, izopropilnom alkoholu i tetrahidrofuranu. Slabo topljiv u izopropilacetatu, gotovo netopljiv u n-heptanu.

Za djelatnu tvar tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil je odgovarajući. Priloženi su odgovarajući certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za šest serija tenofovirdizoproksila koji su u skladu s zahtjevom kakvoće. Sukladno dostavljenim rezultatima ispitivanja potvrđen je period retestiranja od 24 mjeseca, čuvano na temperaturi od 2-8°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

II.3 Lijek

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Viread proizvođača Gilead Sciences Ireland UC, Irska. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije.

Pomoćne tvari odabrane su radi postizanja prikladnog oslobađanja djelatne tvari iz tablete, stabilnosti te formulacije tableta s trenutnim oslobađanjem koja će imati in vitro i in vivo sličnost s referentnim lijekom.

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

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Propisani zahtjev kakvoće za puštanje lijeka u promet u odnosu na zahtjev u roku valjanosti jednak je osim za ispitivanje sadržaja vode koje se provodi informativno u roku valjanosti lijeka. Analitičke metode proizvođača lijeka su validirane na odgovarajući način te je pokazana prikladnost za njihovo korištenje tijekom ispitivanja stabilnosti lijeka.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja na tri pilot serije tableta koji su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i pokazuju ujednačenu kvalitetu lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata odobren je rok valjanosti lijeka u zatvorenoj bočici od 30 mjeseci, dok je rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice 30 dana. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti u skladu s ICH smjernicom Q1B te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Tenofovirdizoproksil Remedica je generički lijek referentnog lijeka Viread 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, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište predstavljati veći rizik za okoliš.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete u promet dostavljeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije. Budući da se lijek uzima peroralno s hranom, ispitivanje bioekvivalencije provedeno uz hranu se smatra dostatnim prema EMA smjernici *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Viread*, nositelja odobrenja Gilead Sciences International Limited, UK.

Provedeno je komparativno križno ispitivanje bioraspoloživosti tenofovirdizoproksila primjenom jedne doze od 245 mg ispitivanog lijeka i referentnog lijeka u 36 zdravih dobrovoljaca. Nakon posta tijekom noći i nakon završetka konzumacije visokokalorijskog doručka bogatog mastima ispitanici su uzeli 245 mg lijeka (ispitivanog ili referentnog, sukladno randomizacijskoj shemi) s 240 ml vode. Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi, ukupno 20 puta do 72 sati nakon primjene lijeka. Period ispiranja (*wash-out*) između perioda ispitivanja trajao je 7 dana. Jedan ispitanik isključen je iz ispitivanja zbog nuspojave. Analitička metoda je odgovarajuće validirana. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za sva tri primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	2899 ± 666	3111 ± 696	289 ± 83	2.33 (0.67 – 4.0)
Referentni lijek	2981 ± 622	3190 ± 641	265 ± 72	2.0 (0.67 – 5.0)
*Omjer (90% CI)	0.97 (0.94 – 1.00)	-	1.09 (1.02 – 1.15)	-
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.				
* In-transformirane vrijednosti				

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se ispitivani lijek smatra bioekvivalentan referentnom lijeku *Viread*.

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 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 Tenofovirdizoproksil Remedica.

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 provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Tenofovir disoproxil 123 mg, 163 mg and 204 mg film-coated tablets* koji je prethodno ocijenjen u DCP postupku NL/H/3438/001/DC.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Tenofovirdizoproksil Remedica odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Viread 245 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalencija lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica referentnim lijekom Viread.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tenofovirdizoproksil Remedica 245 mg filmom obložene tablete 13. listopada 2022. godine.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECAJI 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.	29.06.2022.	13.10.2022.	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	29.06.2022.	13.10.2022.	odobreno
Izmjena tip IB C.I.11.z - ažuriranje Plana upravljanja rizikom	Brisanje dodatnih mjera minimizacije rizika, odnosno edukacijskih materijala za liječnike	22.2.2021.	09.05.2023.	odobreno