

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Xapla 25 mg filmom obložene tablete

Xapla 50 mg filmom obložene tablete

(eplerenon)

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

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

Što je Xapla i za što se koristi?

Xapla je generički lijek. To znači da je lijek Xapla esencijalno sličan referentnom lijeku *Inspira film-coated tablets* 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.

Xapla se koristi za liječenje zatajenja srca kako bi se spriječilo pogoršanje i smanjila potreba za hospitalizacijom ako je bolesnik nedavno imao srčani udar, u kombinaciji s ostalim lijekovima koji se koriste za liječenje zatajenja srca ili ako bolesnik ima trajne, blage simptome unatoč liječenju koje je primao.

Kako djeluje Xapla?

Xapla sadrži djelatnu tvar eplerenon, koja je lijek iz skupine selektivnih blokatora aldosterona. Ti blokatori sprječavaju djelovanje aldosterona, tvari koja se proizvodi u tijelu, a koja regulira Vaš krvni tlak i funkciju srca. Visoka razina aldosterona može prouzročiti promjene u Vašem tijelu koje dovode do zatajenja srca.

Kako se primjenjuje Xapla?

Xapla tablete smiju se uzimati s hranom ili na prazan želudac. Potrebno je progutati tabletu cijelu, s dosta vode.

Xapla se obično primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, npr. beta-blokatorima. Uobičajena početna doza je jedna tableta od 25 mg jednom na dan, a može se povećati nakon otprilike 4 tjedna na 50 mg jednom na dan (bilo kao jedna tableta od 50 mg ili 2 tablete od 25 mg). Maksimalna doza je 50 mg dnevno.

Razinu kalija u krvi potrebno je izmjeriti prije početka liječenja ovim lijekom, unutar prvog tjedna te mjesec dana nakon početka primjene ili nakon promjene doze. Liječnik može prilagoditi dozu, ovisno o razini kalija u krvi.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Xapla?

Budući da je Xapla generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Inspira film-coated tablets, Pfizer B.V., Francuska*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Xapla?

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

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

Na koji način je lijek Xapla odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Xapla odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnim lijekovima *Inspira 25 mg film-coated tablets* i *Inspira 50 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Xapla veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Xapla?

Kako bi se osiguralo da se Xapla 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 lijek Xapla, 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 Xapla

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Xapla 25 mg filmom obložene tablete i Xapla 50 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. svibnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Xapla, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u srpnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Xapla 25 mg filmom obložene tablete

Xapla 50 mg filmom obložene tablete

(eplerenon)

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 Xapla 25 mg filmom obložene tablete i Xapla 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha Medical d.o.o, RH, dana 28. svibnja 2020. godine.

Xapla se primjenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke ($LVEF \leq 40\%$) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljenog infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika sa (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) klase II i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke ($LVEF \leq 30\%$).

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Xapla 25 mg filmom obložene tablete i Xapla 50 mg filmom obložene tablete u promet 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 referentnih lijekova *Inspira 25 mg film-coated tablets* i *Inspira 50 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja *Pfizer B.V.*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2004. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Xapla 25 mg filmom obložena tableta sadrži 25 mg eplerenona.

Jedna Xapla 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Xapla filmom obložene tablete dostupne su u PVC /Al blisteru, u kutiji. Kutija sadži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), natrijev laurilsulfat, talk (E553b) i magnezijev stearat (E470b).

Ovojnica tablete sadrži hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, polisorbata 80 (E433), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar eplerenon opisana je u Europskoj farmakopeji.

Eplerenon je bijeli do gotovo bijeli kristalični prah, lako topljiv u metilenkloridu i teško topljiv u vodi.

Za djelatnu tvar eplerenon korištena je procedura Ph. Eur. Ovjernicom. 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.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar eplerenon je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom verzijom Ph. Eur. monografije za eplerenon, Ovjernicom proizvođača djelatne tvari, kao i s ICH Q6A i Q6B smjernicama. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za dvije serije eplerenona proizvođača djelatne tvari. Svi dostavljeni rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 36 mjeseci uz čuvanje u opisanom spremniku.

II.3 Lijek

Xapla 25 mg je okrugla (promjera 6,5-6,9 mm), svijetlo smeđa, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom '25' na jednoj strani.

Xapla 50 mg je okrugla (promjera 8,5-8,9 mm), svijetlo smeđa, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom '50' na jednoj strani.

Cilj je bio razviti stabilan, siguran i učinkovit generički lijek u obliku filmom obloženih tableta jačine 25 mg i 50 mg, bioekvivalentan referentnom lijeku *Inspira 25 mg i 50 mg filmom obložene tablete*.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije i procesa.

Proizvodni postupak je zadovoljavajuće opisan i prikazan shematskim prikazom uz navođenje procesnih parametara.

Proizvodnja filmom obloženih tableta prijavljenog lijeka uključuje *high shear* vlažnu granulaciju, fluid bed sušenje, mljevenje, miješanje, komprimiranje i oblaganje smjesom za oblaganje tableta.

Optimizacija postupka proizvodnje provedena je na pilot serijama, a detaljniji podaci o razvoju po pojedinim fazama proizvodnje odgovarajuće su opisani u dostavljenoj dokumentaciji.

Ispitivanjem kompatibilnosti potvrđena je kompatibilnost djelatne tvari s pomoćnim tvarima. Navedena je uloga svih pomoćnih tvari korištenih u proizvodnji lijeka i priloženo je sažeto obrazloženje izbora za svaku pomoćnu tvar korištenu u tabletnoj jezgri i u smjesi za oblaganje tableta.

Na temelju dostupnih usporednih rezultata ispitivanja oslobađanja djelatne tvari iz serije referentnog lijeka, *biobatch* serije lijeka jačine 50 mg i serije lijeka jačine 25 mg u 3 medija (pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8) potvrđena je sličnost u profilima oslobađanja eplerenona ($f_2 > 50$ u svim medijima).

Priloženi su zajednički zahtjevi kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka za svaku prijavljenu jačinu.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik u skladu sa Ph. Eur i sa ICH smjernicama.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane te su priloženi odgovarajući podaci o validaciji.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije svake jačine lijeka ispitanih prema zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu sa postavljenim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti Xapla filmom obloženih tableta provedeno je na po tri proizvodne serije lijeka obje jačine. Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem priloženih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 4 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti u skladu s ICH Q1B smjernicom, kojim je potvrđeno da tablete nisu osjetljive na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Xapla je generički lijek referentnog lijeka *Inspra film-coated tablets* 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 eplerenon, 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, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Inspra 50 mg, comprimé pellicule*, nositelja odobrenja *Pfizer B.V.*, s tržišta Francuske.

Ispitivanje bioekvivalencije koje je priloženo za predmetne lijekove provedeno je za jačinu od 50 mg. Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka od 25 mg, podnositelj je prema uvjetima propisanim u smjernici "Guideline On The Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio *biowaiver*.

U *open label*, randomiziranom, komparativnom, križnom (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanju bioekvivalencije sudjelovala su 24 zdrava, odrasla ispitanika u uvjetima natašte. Lijek (jedna doza) su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 7 dana.

Prema smjernici „Guideline On The Investigation of Bioequivalence“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), jedno ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte („fasting“) je prihvatljivo, s obzirom da je u informacijama o lijeku referentnog lijeka navedeno da se lijek može uzimati sa i bez hrane te je riječ o formulaciji s trenutnim oslobađanjem (filmom obložena tableta).

Uzorci krvi uzimani su 17 puta (u svakom periodu doziranja) u odgovarajućim vremenskim razmacima do 36 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari eplerenon. 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 (netransformirani podaci, N=24; (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon)):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	6185,71 (±2071,21)	6273,66 (±2118,08)	1151,23 (±192,73)	1,00 (0,33, 4,00)
Referentni lijek	6459,10 (±2348,78)	6567,69 (±2384,29)	1145,26 (±243,01)	1,50 (0,33, 3,00)
*Omjer (90% CI)	97,00% (91,43 – 102,90%)		101,40% (96,21 – 106,87%)	
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

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.

Dodatno su dostavljeni i disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka. Disolucijski profili između tableta bio-serija ispitivanog i referentnog lijeka provedeni su u propisanim eksperimentalnim uvjetima.

Rezultati potvrđuju da se u svim uvjetima do 15. minute oslobodi oko 80% eplerenona iz oba lijeka, a do 30. minute više od 85%

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 Xapla.

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 *Eplerenone* > 25 mg *film-coated tablets*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Xapla 25 mg filmom obložene tablete i Xapla 50 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Inspra film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Xapla 50 mg filmom obloženih tableta i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Xapla 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 Xapla 25 mg filmom obložene tablete i Xapla 50 mg filmom obložene tablete 28. svibnja 2020. godine.