

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Aerogal 5 mg filmom obložene tablete (desloratadin)

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

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

Što je Aerogal i za što se koristi?

Aerogal je generički lijek. To znači da je Aerogal esencijalno sličan referentnom lijeku *Aerius 5 mg 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.

Aerogal je lijek protiv alergije koji ne izaziva pospanost.

Ublažava simptome alergijskog rinitisa (upala nosne sluznice uzrokovana alergijom, primjerice, peludna hunjavica ili alergija na grinje) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Ovi simptomi uključuju kihanje, svrbež ili curenje iz nosa, svrbež nepca i crvenilo, svrbež i suzenje očiju.

Također se koristi za ublažavanje simptoma povezanih s urtikarijom (promjene na koži izazvane alergijom). Ti simptomi uključuju svrbež kože i urtikariju (koprivnjaču).

Kako djeluje Aerogal?

Aerogal sadrži desloratadin, koji je antihistaminik. Pomaže u kontroli alergijske reakcije i pratećih simptoma.

Kako se primjenjuje Aerogal?

Aerogal su tablete, uzimaju se kroz usta.

Preporučena doza je jedna tableta jednom dnevno.

Liječnik određuje vrstu alergijskog rinitisa (upala nosne sluznice alergijskog porijekla) od kojeg bolesnik pati te sukladno tome odlučuje koliko je dugo potrebno uzimati Aerogal tablete.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Aerogal?

Budući da je Aerogal generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije P-BE-L0705/10, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Aerius 5 mg tablets*, Shering-Plough Labo N.V., Belgija.

Koje su moguće nuspojave lijeka Aerogal?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Aerogal odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Aerogal odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Aerius 5 mg tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Aerogal 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 Aerogal?

Kako bi se osiguralo da se Aerogal 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 Aerogal, 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 Aerogal

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Aerogal 5 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 23. srpnja 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Aerogal, 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 kolovozu 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Aerogal 5 mg filmom obložene tablete
(desloratadin)**

Datum: Kolovoz 2019.

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 Aerogal 5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 23. srpnja 2019. godine.

Aerogal je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih za ublažavanje simptoma povezanih s:

- alergijskim rinitisom,
- urtikarijom.

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

Djelatna tvar desloratadin je nesedativni, dugodjelujući antagonist histamina koji ima selektivno antagonističko djelovanje na periferne H1 receptore. Nakon peroralne primjene, desloratadin selektivno blokira periferne histaminske H1 receptore, budući da ne prodire u središnji živčani sustav.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Aerogal 5 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 referentnog lijeka lijeku *Aerius 5 mg tablets*, nositelja odobrenja Shering-Plough Labo N.V., Belgija, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2001. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Aerogal 5 mg filmom obložene tablete sadrže 5 mg desloratadina. Pakirane su u PVC/Al blister. Blister sadrži 10 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat i talk.

Ovojnica tableta sadrži Opadry II green 85F21865 (poli(vinilni) alkohol (E1203), polietilenglikol (E1521), talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov (III) oksid (E172); briljant plavo FCF (E133) i indigo karmin (E132)).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar desloratadin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Desloratadin je bijeli do gotovo bijeli (*off-white*) prašak s ružičastim *cast*. Vrlo je teško topljiv ili gotovo netopljiv u vodi, teško topljiv ili vrlo teško topljiv u heptanu, a lako topljiv u etanolu (96% V/V).

Za djelatnu tvar desloratadin 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 desloratadin je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom uz dodatna ispitivanja propisana važećom Ph. Eur. Ovjernicom za onečišćenje mesitiloksida (najviše 150 ppm) i ostatna otapala (etanol, etilacetat i aceton s propisanim granicama u skladu s ICH Q3C). Dostavljeni su rezultati i certifikati analize za jednu serije djelatne tvari analiziranu i od strane proizvođača lijeka i od 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 3 godine uz čuvanje u hermetički zatvorenom spremniku.

II.3 Lijek

Aerogal su okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete zelene boje, promjera od 5,50 do 6,50 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti stabilnu formulaciju lijeka sličnu referentnom lijeku *Aerius tablets*.

Obzirom na mali sadržaj djelatne tvari posebna pozornost je posvećena odabiru prikladnih pomoćnih tvari. Odabir mikrokristalične celuloze i kalcijeva hidrogen fosfata se pokazao kao dobar odabir za formulaciju. Dostavljeni su odgovarajući podaci o korištenim pomoćnim tvarima.

Prema BCS klasifikaciji desloratadin spada u klasu I (lako topljiv i jako permeabilan).

U svrhu ispitivanja kakvoće lijeka i usporedbe rezultata s dobivenim rezultatima u *in vivo* studiji provedena je studija oslobađanja djelatne tvari iz jedne pilot serije predmetnog lijeka Aerogal u različitim medijima, a dobiveni rezultati su uspoređeni s profilima oslobađanja djelatne tvari iz referentnog lijeka Aerius. Izračunat je faktor sličnosti u svim medijima te je potvrđena sličnost ispitivanog i referentnog lijeka i u *in-vitro* uvjetima.

Tablete su proizvedene metodom direktnog komprimiranja koji je preferiran u odnosu na vlažnu granulaciju obzirom na bolju kakvoću i karakteristike tableta. Sam postupak direktnog komprimiranja je brži, ekonomičniji i produktivniji od postupka vlažne granulacije.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju iste parametre ispitivanja uz iste granice odstupanja. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik, u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Dostavljeni su i rezultati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti na više serija lijeka u ubrzanim i u dugoročnim uvjetima.

Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godina uz čuvanje na temperaturi do 30°C.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

III. NEKLINIČKI PODACI

Aerogal je generički lijek referentnog lijeka *Aerius* 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 desloratadina, 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 *Aerius 5 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Shering-Plough Labo N.V., s tržišta Belgije.

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je 24 zdravih muških i ženskih ispitanika u uvjetima natašte. Lijek (jedna doza) su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 14 dana. Svi su ispitanici završili ispitivanje.

Prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**, ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte ("*fasting*") je prihvatljivo, s obzirom da je u sažetku opisa svojstava referentnog lijeka navedeno da se desloratadin može uzimati neovisno o hrani te je riječ o obliku s trenutnim oslobađanjem (tableta).

Uzorci krvi uzimani su 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7.5, 9, 12, 24, 36, 48 i 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari desloratadin. 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} [h*pg/ml]	AUC _{0-∞} [h*pg/ml]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	44649,379±13733,739	48149,317±15232,399	3247,563±1065,523	2 (1,5, 4)
Referentni lijek	43026,408±12499,167	46397,433±14061,423	3112,075±907,125	2 (1, 5,5)
*Omjer (90% CI)	103,48 (98,73 – 108,45)	103,65 (98,87 – 108,67)	103,26 (96,54 – 101,44)	
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 predefrirani 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.

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 Aerogal.

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 razumljivosti 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 Aerogal odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Aerius 5 mg tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Aerogal tableta i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Aerogal 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 Aerogal 5 mg filmom obložene tablete 23. srpnja 2019. godine.