

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Bonna 75 mg filmom obložene tablete (natrijev risedronat)

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

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

Što je Bonna i za što se koristi?

Bonna je generički lijek. To znači da je Bonna istovjetan referentnom lijeku *Actonel 75 mg filmom obložene tablete* koji je već odobren u Europskoj uniji. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. 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. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Bonna tablete se primjenjuju u liječenju osteoporoze u žena u postmenopauzi koje su sklone prijelomu kostiju.

Kako djeluje Bonna?

Bonna tablete pripadaju skupini nehormonskih lijekova koji se zovu bisfosfonati te se primjenjuju u liječenju bolesti kostiju. Djeluje izravno na kosti čineći ih čvršćima te tako umanjuje vjerojatnost lomova.

Kako se primjenjuje Bonna?

Bonna tablete se uzimaju kroz usta najmanje 30 minuta prije prvog obroka, pića (osim obične vode) ili drugih lijekova koje bolesnik treba uzeti taj dan. Tabletu je potrebno uzeti u uspravnom položaju (sjedeći ili stojeći) kako bi se izbjegla žgaravica, s najmanje jednom čašom (120 ml) obične vode. Tabletu je potrebno progutati cijelu (ne smije se sisati ili žvakati), a bolesnici ne smiju leći 30 minuta nakon uzimanja tablete.

Bonna tablete potrebno je uzimati dva ista uzastopna dana svakog mjeseca. Bolesnik treba izabrati dva uzastopna dana u mjesecu koja mu najbolje odgovaraju te uzeti jednu Bonna tabletu ujutro prvoga dana, a drugu Bonna tabletu sljedećeg dana ujutro. Svaki mjesec ponovo je potrebno uzeti tablete na dva ista uzastopna dana.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene 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 Bonna?

Budući da je Bonna generički lijek, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti, u ispitanika su provedena ispitivanja kojima se dokazuje da je lijek bioekvivalentan referentnom lijeku Actonel. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Bonna?

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

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

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma, treba odmah prekinuti primjenu Bonna tableta i obratiti se liječniku:

- simptomi teške alergijske reakcije kao što su: oteklina lica, jezika i ždrijela, poteškoće pri gutanju, koprivnjača i poteškoće pri disanju.
- teške kožne reakcije koje mogu uključiti pojavu mjehurića na koži.

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma, potrebno se odmah obratiti liječniku:

- upala oka, koju obično prati bol, crvenilo i osjetljivost na svjetlost
- odumiranje kosti čeljusti (osteonekroza) povezana s odgođenim zacjeljivanjem i infekcijom, često nakon vađenja zuba
- problemi s jednjakom kao što su bol i poteškoće pri gutanju, bol u prsima te pojava ili pogoršanje žgaravice.
- bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponi koji mogu biti rani pokazatelj mogućeg prijeloma bedrene kosti. Rijetko se mogu javiti netipični prijelomi bedrene kosti, naročito u bolesnika na dugotrajnom liječenju od osteoporoze.

Ostale nuspojave:

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba):

- probavne smetnje, osjećaj mučnine, bol u trbuhu, grčevi u trbuhu ili nelagoda, konstipacija, osjećaj sitosti, nadutost, proljev
- bol u kostima, mišićima ili zglobovima
- glavobolja.

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba):

- upala ili čir jednjaka (cjevasti organ koji spaja ždrijelo i želudac) koja uzrokuje poteškoće i bol pri gutanju, upala želuca i dvanaesnika (crijevo kojim se prazni želudac)
- upala šarenice oka (crvenilo i bol u očima s mogućom promjenom vida)
- vrućica i/ili simptomi nalik gripi.

Rijetke nuspojave (može se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba):

- upala jezika (uz crvenilo, otok i moguću bol), suženje jednjaka (cjevasti organ koji spaja ždrijelo i želudac)
- zabilježene su promjene u rezultatima testova funkcije jetre, koje se mogu ustanoviti samo krvnim pretragama.

- zabilježeni su slučajevi neobičnih prijeloma bedrene kosti u bolesnika koji uzimaju lijekove iz skupine bifosfonata (skupina kojoj pripadaju Bonna tablete)

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- gubitak kose
- poremećaji jetre, u nekim slučajevima teški.

Rijetko, na početku liječenja, mogu se sniziti razine kalcija i fosfata u krvi bolesnika. Te su promjene obično male i bez simptoma.

Na koji način je Bonna odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Bonna odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Actonel. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Bonna veća od rizika te je sukladno propisima 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 Bonna?

Kako bi se osiguralo da se Bonna 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 Bonna, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Bonna

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Bonna 75 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 15. srpnja 2015. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Bonna, 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 ožujku 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Bonna 75 mg filmom obložene tablete
(natrijev risedronat)**

Datum: Ožujak 2017.

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 Bonna 75 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 15. srpnja 2015. godine.

Ovaj lijek indiciran je u liječenju osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom nastanka fraktura.

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

Djelatna tvar u Bonna tabletama je natrijev risedronat (ATK oznaka M05BA07; risedronatna kiselina). Natrijev risedronat je piridinil bisfosfonat koji se veže za hidroksiapatit u kostima i inhibira resorpciju kosti posredovanu djelovanjem osteoklasta. Pregradnja kostiju je smanjena dok su osteoblastična aktivnost i mineralizacija kostiju očuvani.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Bonna 75 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.). Lijek Bonna 75 mg filmom obložene tablete odobren je kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Bonna 35 mg filmom obložene tablete istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Actonel 75 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja sanofi-aventis Croatia d.o.o., koji je u Europskoj uniji prvi put odobren 1999. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Bonna su filmom obložene tablete koje sadrže 75 mg natrijevog risedronata što odgovara 69,6 mg risedronatne kiseline. Pakirane su u PVC/PVdC//Al blistere koji su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 2 ili 6 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krosповidon i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza, hidroksipropilceluloza, makrogol 400, makrogol 8000, titanijev dioksid (E171), koloidni bezvodni silicijev dioksid i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar u Bonna tabletama je natrijev risedronat 2,5-hidrat i opisana je u Europskoj farmakopeji.

Natrijev risedronat je bijeli do gotovo bijeli kristalinični prašak, gotovo netopljiv u metanolu, otapa se u razrijeđenim otopinama alkalnih hidroksida i mineralnih kiselina.

Za djelatnu tvar 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 djelatnu tvar natrijev risedronat je odgovarajući i usklađen je s monografijom Europske farmakopeje uz dodatna ispitivanja proizvođača.

Priložen je odgovarajući opis i podaci o validaciji metoda ispitivanja natrijevog risedonata, uz certifikate analize za više serija djelatne tvari koji udovoljavaju odobrenom zahtjevu kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti koja su u skladu s EU/ICH smjernicama definiran je period retestiranja od 3 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C i relativnoj vlazi ispod 60 %.

II.3 Lijek

Bonna 75 mg filmom obložene tablete su blijedo roze, bikonveksne, okrugle filmom obložene tablete promjera 11,5 mm s utisnutom oznakom „75“ na jednoj strani.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti tablete po uzoru na referentni lijek Actonel 75 mg filmom obložene tablete i razviti tablete proporcionalne formulaciji Bonna 35 mg filmom obloženih tableta koje su već odobrene u Republici Hrvatskoj za istog nositelja odobrenja. U formulaciji su korištene uobičajene pomoćne tvari koje su kompatibilne s natrijevim risedronatom.

Proizvodni postupak je jednostavan i odgovarajuće je opisan, te su odgovarajuće opisana ispitivanja procesne kontrole. Dostavljen je odgovarajući protokol validacije za postupak proizvodnje lijeka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka koji su postavljeni u skladu s općom monografijom Europske farmakopeje za tablete, ICH smjernicama, zahtjevom kakvoće za djelatnu tvar i rezultatima ispitivanja serija lijeka.

Dostavljen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda u skladu s ICH smjernicom i certifikati analize za više serija lijeka koji odgovaraju odobrenom zahtjevu kakvoće.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu s EU/ICH smjernicama za tri serije lijeka u dugoročnim i ubrzanim uvjetima i svi rezultati su unutar odobrenih granica zahtjeva kakvoće. Također su priloženi rezultati ispitivanja fotostabilnosti lijeka u skladu s EU/ICH smjernicama i rezultati pokazuju da je lijek osjetljiv na svjetlo te da se treba čuvati u bijelom PVC/PVDC/Al blisteru. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka odobren je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Bonna je generički lijek referentnog lijeka Actonel 75 mg filmom obložene tablete te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji 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 natrijevog risedronata već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar natrijev risedronat, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 35 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Actonel 35 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja sanofi-aventis AB.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1), zadovoljeni su svi uvjeti za ekstrapolaciju rezultata ispitivanja bioekvivalencije s jačinom od 35 mg na premetni lijek jačine od 75 mg, stoga je za Actonel 75 mg filmom obložene tablete zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju:

- istog proizvodnog postupka,
- linearne farmakokinetike,
- istog kvalitativnog sastava i proporcionalnosti doza,
- prikladnih ispitivanja profila oslobađanja djelatne tvari.

Provedeno je komparativno, križno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje bioekvivalencije u 2 perioda i s dvije sekvence, primjenom jedne doze ispitivanog i referentnog lijeka jačine 35 mg, natašte.

U ispitivanje su bila uključena 102 zdrava muškarca dobi od 19 godina do 53 godine. Ispitivana populacija je iz logističkih razloga podijeljena u tri grupe u kojih je provedeno ispitivanje prema identičnoj shemi protokola.

Ispitanici su hospitalizirani večer prije uzimanja lijeka, te su uzeli lijek ujutro natašte s čašom vode. Svakom ispitaniku uzeto je u relevantnim vremenskim razmacima do 18 sati nakon uzimanja lijeka ukupno 19 uzoraka krvi u svakom periodu ispitivanja.

Period eliminacije lijeka između dva perioda ispitivanja trajao je 28 dana. Kliničku fazu ispitivanja završilo je 99 ispitanika, 3 ispitanika su se vlastitom odlukom i bez obrazloženja povukla iz ispitivanja nakon prvog perioda, te su odbili doći na završni medicinski pregled.

Bioanalitička metoda za mjerenje koncentracije natrijevog risendronata u uzorcima plazme odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičku i statističku analizu su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su primarni farmakokinetički parametri (*ln*-transformirani):

Tretman	C _{max} pg/ml	AUC _{0-t} h*pg/ml	AUC _{0-∞} h*pg/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	6.668,127	18.133,869	19.293,515	1,0
Referentni lijek	7.030,693	19.097,809	20.033,881	1,0
Omjer (90% CI)	94,8 (83,81-107,33)	95,0 (84,15-107,14)	96,3 (85,41-108,59)	

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme
C_{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi
t_{max}	Vrijeme do postizanja vršne koncentracije analita u plazmi

Na temelju rezultata ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da je dokazana bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka (u jačini od 35 mg).

U svrhu izuzeća od obaveze ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu od 75 mg dostavljeni su rezultati usporedbe profila oslobađanja djelatne tvari (disolucijski testovi) između bio-serije ispitivanog lijeka (35 mg) i serije ispitivanog lijeka jačine 75 mg, za koju se traži izuzeće od obaveze ispitivanja bioekvivalencije. Uvjeti ispitivanja bili su u skladu s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Temeljem rezultata ispitivanja je zaključeno kako su profili oslobađanja djelatne tvari iz tableta dvije jačine (35 mg i 75 mg) ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedeni s jačinom od 35 mg mogu ekstrapolirati na jačinu od 75 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 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 Bonna.

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 *Norifaz 75 mg film coated tablets*, koji su zadovoljili 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 Bonna 75 mg filmom obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Actonel 75 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između generičkog i referentnog lijeka (na tabletama od 35 mg) te komparativnim *in vitro* ispitivanjima brzine oslobađanja djelatne tvari potvrđena je bioekvivalencija lijeka Bonna 75 mg filmom obložene tablete s referentnim lijekom Actonel 75 mg filmom obložene tablete.

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 i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Bonna 75 mg filmom obložene tablete 15. srpnja 2015. godine.