

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

#### (emtricitabin/tenofoviridizoproksil)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical i za što se koristi?

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Truvada 200 mg/245 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.

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih u dobi od 18 godina i više. Uvijek se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical također se primjenjuje za smanjenje rizika od dobivanja infekcije virusom HIV-1, kad se primjenjuje kao svakodnevno liječenje zajedno s provođenjem mjera sigurnijih spolnih odnosa.

#### Kako djeluje Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical?

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije HIV-om: emtricitabin i tenofoviridizoproksil. One pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova. Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze, a tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze. No obje su tvari općenito poznate kao nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. NRTIs), a djeluju tako da ometaju normalan rad enzima (reverzne transkriptaze) koji je ključan za reprodukciju virusa.

#### Kako se primjenjuje Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical?

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta.

Preporučena doza lijeka za liječenje infekcije HIV-om ili za smanjivanje rizika od HIV infekcije u odraslih je jedna tableta svaki dan. Kad god je to moguće ovaj lijek je potrebno uzeti s hranom.

Ako bolesnik teško guta, tabletu može smrviti vrhom žlice. Prašak je tada potrebno pomiješati s oko 100 ml (pola čaše) vode, soka od naranče ili soka od grožđa, pa odmah popiti.

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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical?**

Budući da je Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom Truvada 200 mg/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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical?**

Budući da je Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

U slučaju pojave neke od sljedećih **ozbiljnih nuspojava**, potrebno je odmah potražiti liječniku pomoć:

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je rijetka (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika) ali životno ugrožavajuća nuspojava. Laktacidoza češće nastaje kod žena, osobito ako imaju prekomjernu tjelesnu težinu, i u osoba s bolestima jetre. Sljedeći simptomi mogu biti znakovi laktacidoze:
  - duboko, ubrzano disanje
  - omamljenost
  - mučnina, povraćanje
  - bol u želucu
- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih pacijenata s uznapredovalom infekcijom virusa HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, zbog čega je tijelo sposobno boriti se protiv infekcija koje mogu biti prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u organizmu, također se mogu pojaviti nakon što bolesnik počne uzimati lijekove za liječenje infekcije virusom HIV-a. Autoimuni poremećaji mogu nastati mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Potrebno je paziti na sve simptome infekcije ili druge simptome kao što su:
  - mišićna slabost
  - slabost koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu
  - osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost

Ostale moguće nuspojave:

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev, povraćanje, mučnina
- omaglica, glavobolja
- osip
- osjećaj slabosti

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenu razinu fosfata u krvi
- povišena kreatinin kinaza

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bol, bol u želucu
- poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi
- problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, flatulencija (vjetrovi)
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije, svrbež, promjene boje kože, uključujući tamnjenje dijelova kože
- druge alergijske reakcije, kao što su piskanje pri disanju, oticanje ili osjećaj omaglice

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin (žučna boja) ili šećer u krvi
- tegobe s jetrom ili gušteračom

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića, koji mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- promjene mokraće

**Rijetke nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- laktacidoza
- masna jetra
- žuta boja kože ili očiju, svrbež ili bol u trbuhu prouzročena upalom jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi, zatajenje bubrega, oštećenje
- stanica bubrežnih kanalića
- omekšavanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad s posljedičnim prijelomima)

- bol u leđima prouzročen tegobama s bubrezima

Oštećenje stanica bubrežnih kanalića može biti povezano s razgradnjom mišića, omekšavanjem kosti (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima), bolom u mišićima, mišićnom slabošću i sniženjem razine kalija ili fosfata u krvi.

### **Na koji način je lijek Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Truvada. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical?**

Kako bi se osiguralo da se Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika „renalna toksičnost“ povezanog s primjenom lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical i kao podsjetnik o sigurnosti kod primjene za predekspozicijsku profilaksu, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Cilj mjera je minimizirati frekvenciju i/ili ozbiljnost/utjecaj renalne toksičnosti tijekom liječenja lijekom Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical.

Dodatne mjere minimizacije identificiranog rizika uključuju izradu sljedećih edukacijskih materijala:

- Edukacijska brošura o HIV-u i renalnoj funkciji,
- Edukacijska brošura o predekspozicijskoj profilaksi za propisivače, s naslovom „Važne informacije za propisivače o sigurnosti primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical u indikaciji predekspozicijske profilakse (PrEP)”,
- Lista provjere kod predekspozicijske profilakse za propisivača,
- Edukacijska brošura o predekspozicijskoj profilaksi za osobu pod rizikom, s naslovom „Važne informacije o lijeku Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical radi smanjenja rizika od dobivanja infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)”,
- Kartica-podsjetnik kod predekspozicijske profilakse.

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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. siječnja 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical, 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 siječnju 2017.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Emtricitabin/tenofovidizoproksil Alpha-Medical 200  
mg/245 mg filmom obložene tablete  
(emtricitabin/tenofovidizoproksil)**

**Datum: Siječanj 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 Emtricitabin/tenofovir dizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 30. siječnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji za liječenje odraslih osoba koje su zaražene virusom HIV-1. Također je indiciran u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa za predekspozicijsku profilaksu kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u odraslih osoba s visokim rizikom. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini antivirusnih lijekova za sistemsko liječenje.

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovir dizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenzin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za humani virus imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2) i virus hepatitisa B. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Emtricitabin/tenofovir dizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete 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 Truvada 200 mg/245 mg filmom obložene tablete nositelja odobrenja Gilead Sciences International Limited, UK, odobrenog 2005. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Emtricitabin/tenofovir dizoproksil Alpha-Medical su filmom obložene tablete koje 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovir dizoproksila (u obliku tenofovir dizoproksilsukcinata). Pakirane su u bočicu od polietilena visoke gustoće koja je zatvorena polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, a bočica dodatno sadrži i spremnik sa sredstvom za sušenje (silikagel). Pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta u bočici, u kutiji ili 90 (3x30) filmom obloženih tableta (tri kutije s 3 bočice, omotane prozирnom folijom).

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, izopropilni alkohol, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat (E470b).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete su poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), boja indigo carmine aluminium lake (E132).

## II.2 Djelatna tvar

### Emtricitabin

Djelatna tvar emtricitabin, nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Emtricitabin je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, lako topljiv u metanolu i vodi, gotovo netopljiv u metilenkloridu. Molekula ima dva kiralna centra. Poznata su tri polimorfna oblika emtricitabina.

Za djelatnu tvar emtricitabin 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 emtricitabin obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za tri serije emtricitabina koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija emtricitabina. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 4 godine, uz čuvanja na temperaturi ispod 30 °C, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

### Tenofovirdizoproksilsukcinat

Djelatna tvar tenofovirdizoproksilsukcinat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Tenofovirdizoproksilsukcinat je bijeli do gotovo bijeli kristalični 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. Molekula ima jedan kiralni centar.

Za djelatnu tvar tenofovirdizoproksilsukcinat 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 tenofovirdizoproksilsukcinat obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari.



Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za šest serija djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija tenofovirdizoproksilsukcinata. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 2 godine uz čuvanje na temperaturi 2-8°C u originalnom spremniku radi zaštite od vlage.

### **II.3 Lijek**

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete su plave, filmom obložene tablete u obliku kapsule, dimenzija 19,3 mm x 8,8 mm, ravne na obje strane.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Truvada nositelja odobrenja u EU Gilead Sciences International Ltd., UK. U referentnom lijeku Truvada djelatna tvar tenofovirdizoproksil je u obliku tenofovirdizoproksilfumarata, a s obzirom da je generički lijek istog oblika (filmom obložena tableta s trenutnim oslobađanjem) i da sadrži jednaku količinu djelatnog oblika molekule (tenofovirdizoproksil) korištenje drukčijeg oblika soli (sukcinat) ocijenjeno je prihvatljivim. 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.

Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom, USP farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za tri pilot serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije lijeka u pakiranju predloženom za tržište (HDPE bočice s 30 tableta, sa spremnikom silikagela). Provedeno je ispitivanje fotostabilnosti jedne serije lijeka te je zaključeno da je lijek fotostabilan. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci uz čuvanje u originalnom spremniku radi zaštite od vlage. Bočicu treba čuvati dobro zatvorenom.

Ispitivanje stabilnosti lijeka u primjeni provedeno je na jednoj seriji lijeka tijekom 30 dana te je prihvaćen rok valjanosti lijeka nakon prvog otvaranja bočice od 30 dana. Podaci o roku valjanosti lijeka u primjeni uvršteni su u sažetak opisa svojstava lijeka.

## **III. NEKLINIČKI PODACI**

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Truvada 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari emtricitabin i tenofoviridizoproksil, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

## IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 200 mg/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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete uspoređen je s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Truvada 200 mg/245 mg film-coated tablets*, Gilead Sciences International Limited, UK, s tržišta Nizozemske.

Provedeno je križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta jačine 200 mg/245 mg ispitivanog lijeka i referentnog lijeka uz visokokalorijski obrok bogat mastima, u 34 zdrava muška dobrovoljca (19-59 godina, ITM 19.6 – 29.7 kg/m<sup>2</sup>) s periodom ispiranja od 14 dana.

Uzorci krvi uzeti su u 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 2.25, 2.50, 2.75, 3.0, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48 i 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima su se određivale djelatne tvari emtricitabin i tenofovir (metabolit prolijeka tenofoviridizoproksila). Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Jedan ispitanik nije doziran u periodu II zbog nuspojava (povraćanje i pireksija koje su bile umjerenog intenziteta, te zimice koja je bila blagog intenziteta) koje su se pojavile u periodu I. Navedeni ispitanik nije zamijenjen. Ispitanici koji su završili oba perioda ispitivanja su uključeni u statističku analizu. Broj ispitanika (izračunat na temelju *Intra-Subject C.V* ~ 25% za tenofovir i 20% za emtricitabin) je prihvatljiv.

Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za **emtricitabin**:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> ng/ml/h	AUC <sub>0-∞</sub> ng/ml/h	C <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>max</sub> h
Ispitivani lijek	9641 ± 1050	9890 ± 1057	1628 ± 336	2.0 (1.0 – 5.0)
Referentni lijek	9823 ± 1344	10086 ± 1403	1763 ± 504	2.25 (0.75 – 6.0)
*Omjer (90% CI)	0.98 (0.96 – 1.01)	-	0.94 (0.89 - 1.00)	-

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.
*	In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za **tenofovir**:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> ng/ml/h	AUC <sub>0-∞</sub> ng/ml/h	C <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>max</sub> h
Ispitivani lijek	2607 ± 426	2760 ± 456	266 ± 73	1.75 (0.5 – 5.0)
Referentni lijek	2583 ± 559	2739 ± 601	270 ± 79	2.0 (0.75 – 6.0)
*Omjer (90% CI)	1.02 (0.98 – 1.05)	-	0.99 (0.92 - 1.07)	-
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	In-transformirane vrijednosti			

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije su u skladu sa smjernicom (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) propisanim granicama 80%-125% te se može zaključiti da je lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete bioekvivalentan referentnom lijeku *Truvada 200 mg/245 mg film-coated tablets*.

### 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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical.

## **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.

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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Truvada 200 mg/245 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalencija lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical s referentnim lijekom Truvada.

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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Alpha-Medical 200 mg/245 mg filmom obložene tablete 30. siječnja 2017. godine.