

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete
Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete

(mikofenolatna kiselina)

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

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

Što je Mikofenolatna kiselina PharmaS i za što se koristi?

Mikofenolatna kiselina PharmaS je generički lijek. To znači da je lijek Mikofenolatna kiselina PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku *Myfortic gastro-resistant 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.

Mikofenolatna kiselina PharmaS se koristi za sprječavanje imunološkog sustava organizma da odbaci presađeni bubreg. Koristi se zajedno s drugim lijekovima koji sadrže ciklosporin i kortikosteroide.

Kako djeluje Mikofenolatna kiselina PharmaS?

Mikofenolatna kiselina PharmaS sadrži djelatnu tvar zvanu mikofenolatna kiselina. Ona pripada skupini lijekova pod nazivom imunosupresivi.

Mikofenolatna kiselina inhibira *de novo* put sinteze gvanozin nukleotida bez inkorporacije u DNK. Budući da je proliferacija T- i B-limfocita kritično ovisna o *de novo* sintezi purina, dok druge stanice mogu koristiti i alternativne puteve, time mikofenolatna kiselina ima potentniji citostatski učinak na limfocite, nego na druge stanice.

Kako se primjenjuje Mikofenolatna kiselina PharmaS?

Lijek Mikofenolatna kiselina PharmaS može propisati jedino liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s presađenim organom.

Preporučena dnevna doza lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS iznosi 1440 mg (8 tableta od 180 mg ili 4 tablete od 360 mg). To se uzima kao 2 odvojene doze od po 720 mg svaka (4 tablete od 180 mg ili 2 tablete od 360 mg).

Bolesnik tablete mora uzeti ujutro i navečer.

Prvu dozu od 720 mg bolesnik će dobiti unutar 72 sata nakon presađivanja.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS?

Budući da je Mikofenolatna kiselina PharmaS generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Myfortic gastro-resistant tablets*, Novartis Pharma GmbH, Njemačka.

Koje su moguće nuspojave lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Mikofenolatna kiselina PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Mikofenolatna kiselina PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnim lijekovima *Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets* i *Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS 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 Mikofenolatna kiselina PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Mikofenolatna kiselina PharmaS 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 Mikofenolatna kiselina PharmaS, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika od teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata u ljudi, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski paket za zdravstvene radnike koji čine Vodič za zdravstvene radnike i Vodič za bolesnike, a njihov cilj je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS.

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 Mikofenolatna kiselina PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete i Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 23. ožujka 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Mikofenolatna kiselina PharmaS, 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 ožujku 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg
želučanootporne tablete**

**Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg
želučanootporne tablete**

(mikofenolatna kiselina)

Datum: Ožujak 2021.

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 Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete i Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o, RH, dana 23. ožujka 2021. godine.

Lijek Mikofenolatna kiselina PharmaS je indiciran za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih bolesnika koji su primili alogeni bubrežni presadak, a daje se u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete i Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne 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 *Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets* i *Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets*, nositelja odobrenja *Novartis Pharma GmbH*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2002. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete:

Jedna želučanootporna tableta sadrži 180 mg mikofenolatne kiseline u obliku mikofenolatnatrija. Jedna tableta sadrži 12,92 mg natrija iz djelatne tvari.

Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete:

Jedna želučanootporna tableta sadrži 360 mg mikofenolatne kiseline u obliku mikofenolatnatrija. Jedna tableta sadrži 25,85 mg natrija iz djelatne tvari.

Mikofenolatna kiselina PharmaS želučanootporne tablete dostupne su u oPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji. Kutija sadrži 20, 50, 100, 120 i 250 (Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg), odnosno 50, 100, 120 i 250 (Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg) želučanootpornih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), povidon K30 (E1201), talk (E553b), koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551); magnezijev stearat (E470b).

Ovojnica tablete jačine 180 mg sadrži metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), trietilcitrat (E1505), koloidni, bezvodni silicijev dioksid

(E551), natrijev hidrogenkarbonat (E500), žuti željezov oksid (E172), indigotin (E 132); natrijev laurilsulfat (E487).

Ovojnica tablete jačine 360 mg sadrži metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), trietilcitrat (E1505), koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551), natrijev hidrogenkarbonat (E500), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), natrijev laurilsulfat (E487).

Pomoćne tvari tinte za označivanje su: šelak (E904), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar mikofenolatnatrij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Mikofenolatnatrij je bijeli do gotovo bijeli kristalični prah, teško topljiv u vodi i bezvodnom etanolu i vrlo teško topljiv u heptanu

Za djelatnu tvar mikofenolatnatrij 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 za mikofenolatnatrij proizvođača lijeka je postavljen u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom odnosno Ovjernicom, uz propisana dodatna ispitivanja. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije mikofenolatnatrija proizvođača lijeka te prateći certifikat analize 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

Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporna tableta je svijetlo zelena, filmom obložena okrugla tableta, bikonveksno zakrivljenih ploha i koso odrezanih rubova s crnom oznakom M1 na jednoj strani.

Promjer tablete iznosi $10,80 \pm 0,2$ mm.

Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporna tableta je boje breskve, filmom obložena tableta ovalnog oblika, bikonveksno zakrivljenih ploha, s crnom oznakom M2 na jednoj strani.

Dužina i širina tablete iznose $17,50 \pm 0,2$ mm i $10,35 \pm 0,2$ mm.

Mikofenolatna kiselina PharmaS je želučanootporna tableta koja je razvijena u dvije jačine. Sastav tablete za jačine 180 mg i 360 mg je međusobno proporcionalan tj. odnos između količina pojedinih pomoćnih tvari i djelatne tvari je isti za obje jačine. Udio djelatne tvari u tableti je vrlo visok, preko 50% i u formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik. Tablete se međusobno razlikuju po dimenzijama (oblik i dimenzije definirane tabletnim žigom) te bojom ovojnice kao i oznakom na ovojnici. Film ovojnica kojom se oblaže jezgra tablete je funkcionalna odnosno sprječava oslobađanje djelatne tvari iz lijeka u želucu kroz 2 sata.

Sukladno važećoj smjernici provedena su *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari BE serije testnog lijeka jačine 360 mg i testnog lijeka jačine 180 mg te su testovi oslobađanja provedeni u dva medija pH 4,5 acetatni pufer + pH 6,8 fosfatni pufer i 0,1M HCl + pH 6,8 trinatrijev fosfatni pufer. Usporedni profili oslobađanja potvrđuju slično oslobađanje djelatne tvari iz jačine 180 mg kao i jačine 360 mg (BE serija) u oba medija.

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

Proizvodni postupak za obje jačine lijeka je isti (korištena ista oprema). Za proizvodnju je odabran postupak vlažne granulacije.

Pomoćne tvari su Ph. Eur. kakvoće i dobro poznate u farmaceutskoj proizvodnji te ne predstavljaju TSE/BSE rizik.

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 i validirane.

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

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem priloženih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlo. Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Mikofenolatna kiselina PharmaS je generički lijek referentnog lijeka *Myfortic gastro-resistant 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 mikofenolatne kiseline, 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 dostavljena su izvješća o tri ispitivanja bioekvivalencije.

1. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 360 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets* u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).
2. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 360 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets* u zdravih ispitanika u uvjetima uz hranu (*“fed”*).
3. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 180 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets* u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).

Bioekvivalencijske studije u uvjetima natašte provedene su za jačine 180 mg i 360 mg, te u uvjetima uz hranu za jačinu 360 mg. Broj studija i uvjeti provođenje istih su u skladu sa važećom smjernicom *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)*.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije u *fed* uvjetima za jačinu lijeka 180 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici *“Guideline On The Investigation of Bioequivalence”* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) i smjernici *„Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)”* zatražio *biowaiver*.

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačinu od 180 mg u *fed* uvjetima je prihvatljiv, uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav obje jačine lijeka, postupak proizvodnje, linearnu farmakokinetiku, usporedne profile oslobađanja i površinu želučanootpornog sloja (mg/cm²).

1) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete te referentnog lijeka *Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets* u uvjetima natašte (“fasting”).

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 45 zdravih muškaraca. *Wash-out* period bio je 10 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 32 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija mikofenolatne kiseline. 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=41); 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	29229.694 ± 7645.3576	31759.724 ± 8018.1706	18844.161 ± 7741.7263	1.333 (0.333 - 30.000)
Referentni lijek	29321.362 ± 7407.4007	31724.096 ± 7931.0552	16992.881 ± 6971.0991	3.000 (2.000 - 6.000)
*Omjer (90% CI)	99.3% (95.25- 103.59)	99.8% (95.81-103.96)	109.7% (96.02- 125.42)	
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 AUC_{0-∞} ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI), dok su za C_{max} proširene granice s obzirom na veliku *intra-subject* varijabilnost te se njegovi 90% intervali također nalaze unutar prihvatljivih granica. U skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može se zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

2) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete te referentnog lijeka Myfortic 360 mg gastro-resistant tablets u uvjetima uz hranu ("fed").

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima uz hranu sudjelovalo je 45 zdravih muškaraca. *Wash-out* period bio je 10 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 29 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija mikofenolatne kiseline. 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=41); 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	24621.907 ± 6997.6261	25499.769 ± 7059.5022	8999.879 ± 5396.7950	5.000 (1.000 - 20.000)
Referentni lijek	26970.302 ± 8737.5730	27804.309 ± 8769.9188	10215.110 ± 6399.7369	12.500 (5.000 - 24.000)
*Omjer (90% CI)	92.4% (85.77- 99.48)	92.6% (86.33- 99.42)	93.8% (77.15- 114.02)	
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 AUC_{0-∞} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI), dok su za C_{max} proširene granice s obzirom na veliku *intra-subject* varijabilnost te se njegovi 90% intervali također nalaze unutar prihvatljivih granica. U skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može se zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima uz hranu.

3) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete te referentnog lijeka *Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets* u uvjetima natašte (“fasting”).

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 45 zdravih muškaraca. *Wash-out* period bio je 6 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 30 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija mikofenolatne kiseline. 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=42); 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	14141.519 ± 3690.1065	14835.106 ± 3776.1852	8042.154 ± 2427.4907	1.667 (0.667 - 3.333)
Referentni lijek	14269.459 ± 3894.2420	15236.651 ± 4390.0278	8672.129 ± 3308.4967	3.667 (2.000 - 20.000)
*Omjer (90% CI)	99.8% (96.81 – 102.90)	98.4% (95.08-101.83)	97.1% (87.24-108.12)	
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}, AUC_{0-∞} i C_{max} ulazi u predefimirani 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.

Na temelju prikazanih ispitivanja bioekvivalencije Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete smatraju se bioekvivalentne sa *Myfortic 360 mg gastro-resistant Tablets* nakon uzimanja jedne doze lijeka u uvjetima na tašte i uz hranu.

Također, Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete smatraju se bioekvivalentne sa *Myfortic 180 mg gastro-resistant Tablets* nakon uzimanja jedne doze lijeka u uvjetima na tašte.

Rezultati ispitivanja ispitivanog lijeka jačine 360 mg u uvjetima uz hranu mogu se ekstrapolirati na jačinu od 180 mg, također u uvjetima uz hranu.

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 Mikofenolatna kiselina PharmaS.

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

Lijekovi Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete i Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Myfortic gastro-resistant Tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između predmetnih lijekova i referentnih lijekova istih jačina potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Mikofenolatna kiselina PharmaS 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 Mikofenolatna kiselina PharmaS 180 mg želučanootporne tablete i Mikofenolatna kiselina PharmaS 360 mg želučanootporne tablete 23. ožujka 2021. godine.