

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Sigazix 50 mg filmom obložene tablete Sigazix 100 mg filmom obložene tablete (sitagliptin)

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

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

#### Što je Sigazix i za što se koristi?

Sigazix je generički lijek. To znači da je Sigazix lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Januvia 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.

Sigazix sadrži djelatnu tvar sitagliptin, koja pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil-peptidaze 4), koji snižavaju razine šećera u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Liječnik će propisati ovaj lijek da pomogne sniziti šećer u krvi, koji je previsok zbog šećerne bolesti tipa 2. Ovaj lijek se može uzimati sam ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima (inzulinom, metforminom, sulfonilurejama ili glitazonima) koji snižavaju šećer u krvi, koje, uz dijetu i tjelovježbu, bolesnik možda već uzima za liječenje šećerne bolesti.

#### Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tip 2 je stanje u kojem tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina, a inzulin koji tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. Tijelo bolesnika može također proizvoditi previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i amputacija.

#### Kako djeluje lijek Sigazix?

Ovaj lijek pomaže povisiti razine inzulina koje se proizvedu nakon obroka i smanjuje količinu šećera kojeg tijelo proizvodi.

#### Kako se primjenjuje lijek Sigazix?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik.

Uobičajena preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 100 mg jedanput na dan, kroz usta.

Dijeta i tjelovježba mogu pomoći da tijelo bolje iskoristi šećer u krvi. Dok bolesnik uzima lijek Sigazix, važno je da se pridržava preporuka svog liječnika o dijeti i tjelovježbi.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Sigazix?**

Budući da je Sigazix generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka u jačini od 100 mg i referentnog lijeka *Januvia 100 mg film-coated tablets*, Merck Sharp and Dohme B.V.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 50 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici *Guideline On The Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) zatražio *biowaiver*.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Sigazix?**

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

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

### **Na koji način je lijek Sigazix odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Sigazix odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Januvia 100 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Mefeda 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 Sigazix?**

Kako bi se osiguralo da se Sigazix 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 Sigazix, 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 Sigazix**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Sigazix 50 mg filmom obložene tablete i Sigazix 100 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. ožujka 2022. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka. Za više informacija o liječenju lijekom Sigazix, 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 svibnju 2022.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Sigazix 50 mg filmom obložene tablete  
Sigazix 100 mg filmom obložene tablete  
(sitagliptin)**

**Datum: Svibanj 2022.**

## 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 Sigazix 50 mg filmom obložene tablete i Sigazix 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., RH, dana 17. ožujka 2022. godine.

U odraslih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2, Sigazix je indiciran za poboljšanje regulacije glikemije:

- 1) kao monoterapija:
  - u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih samo dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
- 2) kao dvojna peroralna terapija, u kombinaciji:
  - s metforminom kada dijeta i tjelovježba uz samo metformin ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
  - sa sulfonilurejom kada dijeta i tjelovježba uz najvišu podnošljivu dozu same sulfonilureje ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije, a metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
  - s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidindionom), kada je primjena agonista PPAR $\gamma$  primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz samo agonist PPAR $\gamma$  ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.
- 3) kao trojna peroralna terapija, u kombinaciji:
  - sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta i tjelovježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
  - s agonistom PPAR $\gamma$  i metforminom kada je primjena agonista PPAR $\gamma$  primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

Sigazix je također indiciran kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina) kada dijeta i tjelovježba uz stabilnu dozu inzulina ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

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

Sigazix pripada skupini oralnih antihyperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije opažena s ovim lijekom vjerojatno je posredovana povišenjem razina aktivnih inkretinskih hormona.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Sigazix 50 mg filmom obložene tablete i Sigazix 100 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 *Januvia 100 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Merck Sharp and Dohme B.V, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2007. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

#### Sigazix 50 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata.

#### Sigazix 100 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata.

Tablete su pakirane u Al/PVC/PVDC blistere, u kutiji.

Svaka kutija sadrži 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat (vrsta A), koloidni, bezvodni silicijev dioksid i natrijev stearilfumarat.

Film ovojnica tablete sadrži poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

### II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar sitagliptinklorid hidrat nije opisana u Europskoj farmakopeji (niti u Američkoj farmakopeji).

Sitagliptinklorid hidrat je bijeli do gotovo bijeli prašak, dobro topljiv u vodi, vrlo slabo topljiv u etanolu i gotovo netopljiv u heksanu.

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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar u skladu je zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatna ispitivanja mikrobiološke kakvoće i veličine čestica djelatne tvari. Za ispitivanje kakvoće djelatne tvari, proizvođač lijeka koristi farmakopejske metode ili preuzima validirane metode proizvođača djelatne tvari. Vlastita metoda za ispitivanje veličine čestica djelatne tvari odgovarajuće je validirana.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija djelatne tvari a rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na nekoliko serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja od 60 mjeseci uz čuvanje djelatne tvari u dobro zatvorenom originalnom spremniku, zaštićeno od svjetlosti.

## II.3 Lijek

### Sigazix 50 mg filmom obložene tablete

Svjetlo narančasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, dimenzije 7.9-8.3 mm i oznakom '50' na jednoj strani tablete.

### Sigazix 100 mg filmom obložene tablete

Svjetlo smeđa, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta dimenzije 9.9-10.4 mm.

Lijek je razvijen u tri jačine (25 mg, 50 mg i 100 mg) od kojih su samo dvije jačine predmet davanja odobrenja u ovom postupku (50 mg i 100 mg). Jačine je moguće razlikovati na odgovarajući način bojom te utisnutom oznakom na tableti jačine 50 mg.

Razvoj formulacije baziran je na formulacijama filmom obloženih tableta referentnog lijeka *Januvia* proizvođača Merck Sharp and Dohme B.V.

Priloženi su usporedni rezultati oslobađanja djelatne tvari između serija testnog i referentnog lijeka korištenih u bioekvivalencijskoj (BE) studiji te usporedni rezultati između serije testnog lijeka korištene u BE studiji i ostalih jačina testnog lijeka. Ispitivanja su provedena u standardnim vodenim medijima različitih pH vrijednosti. U svim medijima oslobođeno je više od 85% sitagliptinklorid hidrata u 15 minuta te je sukladno smjernici zaključeno da su ispitivani usporedni profili oslobađanja slični.

Razvoj proizvodnog postupka detaljno je opisan kroz sve faze od proizvodnje laboratorijskih serija do proizvodnje validacijskih/stabilitetnih serija. Proizvodnja lijeka provodi se postupkom suhe granulacije i kompaktiranjem smjese te oblaganjem tableta film ovojnicom. Kao kritični procesni parametri posebno su praćeni sadržaj i ujednačenost sadržaja djelatne tvari, oslobađanje djelatne tvari te razgradni produkti.

Zahtjevom kakvoće za lijek propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Granice zahtjeva iste su za puštanje lijeka u promet i tijekom roka valjanosti lijeka za sve parametre ispitivanja. Metode su odgovarajuće opisane i validirane a priloženi certifikati analize za sve jačine lijeka potvrđuju da rezultati odgovaraju priloženom zahtjevu kakvoće lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka koje je provedeno prema priloženom protokolu i u skladu s važećim smjernicama, prihvaćen je rok valjanosti od 36 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

## III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva sitagliptina su dobro poznata. Budući da je sitagliptin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

### **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 sitagliptina, 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 u jačini od 100 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Januvia® 100 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme Ltd, s tržišta Poljske.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 50 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) zatražio *biowaiver* obzirom da:

- su obje jačine proizvedene jednakim proizvodnim procesom,
- kvalitativni sastav obje jačine lijeka je isti,
- kvantitativni sastav jačina 50 mg i 100 mg je proporcionalan,
- provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari.

Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog lijeka u jačini od 100 mg i referentnog lijeka *Januvia® 100 mg film-coated tablets* s periodom ispiranja od 7 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 22 zdrava ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari sitagliptin. 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.



Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina  $\pm$  SD),  $t_{max}$  (median, raspon), N=22:

Tretman	AUC <sub>0-72</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	3215.24 $\pm$ 588.40	3250.65 $\pm$ 592.02	328.14 $\pm$ 115.48	3.00 (1.50 - 5.50)
Referent	3181.60 $\pm$ 602.03	3212.43 $\pm$ 602.49	334.62 $\pm$ 101.82	3.25 (0.50 - 6.00)
Omjer (90% CI)*	<b>101.19%</b> (99.66% - 102.74%)		<b>96.65%</b> (88.96% - 105.01%)	
AUC <sub>0-72</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ispitivanog i referentnog lijeka i njegovi 90% CI nalaze se unutar dopuštenih granica od 80.00 – 125.00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima na tašte (*fasting*).

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog i referentnog lijeka. Uvjeti provođenja disolucijskih testova su u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*.

Vremena uzorkovanja su 10, 15, 20 i 30 minuta.

U medijima pH 1.2, 4.5 i 6.8 dobivene prosječne vrijednosti oslobađanja u 15. minuti i za ispitivani i referentni lijek iznose više od 85% te se sukladno smjernici moglo zaključiti da su njihovi profili oslobađanja slični bez matematičkog izračuna.

### 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 Sigazix.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene dvostrukog veznog izvješće koje se sadržajem poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Maysiglu 50 i 100 mg filmom obložene tablete, a izgledom se poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Spazur 5 i 10 mg filmom obložene tablete, koji su prethodno prihvaćeni u RH.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Sigazix odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Januvia® film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sigazix 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 lijeka Sigazix 50 mg filmom obložene tablete i Sigazix 100 mg filmom obložene tablete 17. ožujka 2022. godine.