

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem (tamsulozinklorid)

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

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

Što je Tamsulozin PhS i za što se koristi?

Tamsulozin PhS je generički lijek. To znači da je Tamsulozin PhS esencijalno sličan referentnom lijeku Omnic 0,4 mg kapsule s produljenim oslobađanjem, tvrde 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.

Tamsulozin PhS se primjenjuje u muškaraca za liječenje poteškoća u donjem dijelu mokraćnog sustava povezanih s povećanom prostatom (dobročudno povećanje prostate). Te poteškoće uključuju otežano mokrenje (slab mlaz), kapanje mokraće, učestalo i hitno mokrenje noću kao i tijekom dana.

Kako djeluje Tamsulozin PhS?

Djelatna tvar ovog lijeka je tamsulozin, selektivni blokator alfa_{1A/1D}-adrenergičnih receptora čime smanjuje djelovanje tih specijaliziranih stanica i opušta mišiće što olakšava prolaz mokraće i olakšava mokrenje. Osim toga smanjuje osjećaj nagona na mokrenje.

Kako se primjenjuje Tamsulozin PhS?

Tamsulozin PhS su tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem, a uzimaju se kroz usta. Potrebno je uzeti 1 kapsulu na dan nakon doručka ili prvoga dnevnog obroka. Kapsulu treba progutati cijelu, bez lomljenja ili žvakanja, s čašom vode.

Za detaljne informacije o doziranju 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 Tamsulozin PhS?

Budući da je Tamsulozin PhS generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Omnic. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Tamsulozin PhS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Tamsulozin PhS odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Tamsulozin PhS 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 Tamsulozin PhS, 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 Tamsulozin PhS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. lipnja 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Tamsulozin PhS, 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 srpnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim
oslobađanjem
(tamsulozinklorid)**

Datum: Srpanj 2018.

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 Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem u promet, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 27. lipnja 2018. godine.

Ovaj lijek je indiciran u liječenju simptoma donjega mokraćnog trakta (eng. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) udruženih s benignom hiperplazijom prostate (BHP). Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Tamsulozin PhS je tamsulozin. Tamsulozin se veže selektivno i kompetitivno na postsinaptičke α_1 -adrenergičke receptore, posebno na α_{1A} i α_{1D} . Opušta glatke mišiće u prostati i uretri.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem u promet 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 Omnic 0,4 mg kapsule s produljenim oslobađanjem, tvrde, nositelja odobrenja Astellas Pharma Europe B.V., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1995. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem sadrže 0,4 mg tamsulozinklorida. Pakirane su u PVC/PE/PVDC//Al blistere, u kutiju. Svaka kutija sadrži 30 ili 60 kapsula.

Pomoćne tvari u sadržaju kapsule su mikrokristalična celuloza, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna disperzija, trietilcitrat, talk, polisorbit 80, natrijev laurilsulfat. Pomoćne tvari u sastavu kapsule su boja Indigo Carmine (E132), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), želatina.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar tamsulozinklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Tamsulozinklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak. Teško je topljiv u vodi, acetonu, etanolu, etilnom acetatu i metanolu, a lako topljiv u formijatnoj kiselini.

Za djelatnu tvar tamsulozinklorid korištena je CEP procedura. 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 tamsulozinklorid je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatni zahtjev za raspodjelu veličine čestica djelatne tvari.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija tamsulozinklorida. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojima je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Tamsulozin PhS su tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem. Tijelo kapsule je narančaste boje, a kapica kapsule je maslinasto zelene boje. Sadržaj kapsula su bijele do gotovo bijele pelete. Kapsule su veličine br. 2.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno je opisan. Lijek je razvijen po uzoru na referentni lijek *Omnice 0,4 mg modified-release capsule, hard*, kao tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem koje se sastoje od želučanootpornih obloženih peleta s prilagođenim oslobađanjem.

Provedena su tri ispitivanja bioekvivalencije: nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte, nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti te nakon višekratnog doziranja u stanju sitosti kojima je potvrđena bioekvivalentnost lijeka Tamsulozin PhS s referentnim lijekom. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između serija ispitivanog i referentnog lijeka korištenih u studiji bioekvivalencije u 3 medija (pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8). Profili su slični izuzev u mediju pH 4,5, za što je priloženo odgovarajuće obrazloženje.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, a postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

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

Dostavljeni su rezultati analize za devet proizvodnih serija lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više serija lijeka (proizvedenih na svim prijavljenim mjestima proizvodnje) u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti na temelju kojih je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Tamsulozin PhS je generički lijek referentnog lijeka Omnic 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 tamsulozina, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Obzirom da se radi o farmaceutskom obliku tvrde kapsule s prilagođenim (produljenim) oslobađanjem, za ovu generičku aplikaciju dostavljena su izvješća tri bioekvivalencijske studije:

1. Studija TMI-P2-550: Studija bioekvivalencije nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte.
2. Studija TMI-P2-551: Studija bioekvivalencije nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti.
3. Studija TMI-P2-552: Studija bioekvivalencije nakon višekratnog doziranja (stanje dinamičke ravnoteže) u stanju sitosti.

Navedeno je u skladu sa smjernicom *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). Ispitivanje bioekvivalencije nakon višekratne primjene lijeka u stanju sitosti je u skladu sa sažetkom referentnog lijeka koji navodi kako je lijek potrebno uzimati nakon obroka.

Lijek Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem uspoređen je s referentnim lijekom *Omnic 0,4 mg modified-release capsule, hard*, proizvođača Astellas Pharma Europe B.V., s Poljskog tržišta.

1. Studija TMI-P2-550

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 0,4 mg natašte, u 24 odrasla muška ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 i 72 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar tamsulozin. 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} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	224,366 ± 96,061	235,496 ± 103,222	14,853 ± 4,844	5,00 (3,00-8,00)
Referentni lijek	224,565 ± 115,901	237,426 ± 131,748	15,240 ± 5,191	5,50 (3,50-8,00)
*Omjer (90% CI)	101,70 (94,27- 109,70)	101,62 (94,14 -109,7)	98,07 (88,35- 108,85)	
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 C_{max} ulazi u predefinirani 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.

2. Studija TMI-P2-551

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 0,4 mg u stanju sitosti, u 24 odrasla muška ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 24, 36, 48 i 72 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar tamsulozin. 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} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	205,546 ± 73,604	216,384 ± 77,076	10,631 ± 2,870	10,00 (4,00 – 13,00)
Referentni lijek	209,766 ± 72,924	219,736 ± 77,335	10,165 ± 2,893	9,00 (5,00-16,00)
*Omjer (90% CI)	98,24 (92,52- 104,31)	98,99 (93,49-104,82)	105,10 (95,73- 115,39)	

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 C_{max} ulazi u predefinirani 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 stanju sitosti.

3. Studija TMI-P2-552

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije višekratno primijenjenih tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 0,4 mg u stanju sitosti, u 24 odrasla muška ispitanika. U oba perioda ispitivanja ispitanici su uzimali lijek 6 dana za redom. Period ispiranja između zadnje dane doze u Periodu I i prve doze u Periodu II je bio 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije prve primjene lijeka, unutar 5 minuta prije četvrte i pete primjene lijeka, unutar 5 minuta prije šeste primjene lijeka te 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16 i 24 sata nakon posljednje primjene lijeka šesti dan. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar tamsulozin. 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_τ [ng/ml/h]	C_{max,ss} [ng/ml/]	C_{min,ss} [ng/ml]	t_{max,ss} [h]
Ispitivani lijek	210,948 ± 88.307	13,286 ± 4,281	8,118 ± 3,814	9,00 (4,50 – 24,1)
Referentni lijek	229,173 ± 108,260	14,195 ± 6,070	8,021 ± 4,377	8,00 (4,00-24,17)
*Omjer (90% CI)	93,70 (87,19- 100,70)	96,90 (88,15- 106,51)	104,73 (95,36- 115,02)	
AUC_{0-τ}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, unutar intervala doziranja, u stanju dinamičke ravnoteže.			
C_{max,ss}	Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže			
C_{min,ss}	Najmanja koncentracija analita u plazmi, na kraju doznog intrevala (6. dan)			
t_{max,ss}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije metabolita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.			

* In-transformirane vrijednosti

Temeljem rezultata statistike za primarne farmakokinetičke parametre čije vrijednosti upadaju u interval (0.80-1.25) zaključeno je da su referenti i ispitivani lijek bioekvivalentni nakon višekratnog doziranja u stanju sitosti.

Temeljem dostavljenih bioekvivalencijskih studija, lijek Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem može se smatrati bioekvivalentnim s referentnim lijekom *Omnice 0,4 mg modified-release capsule, hard*, proizvođača Astellas Pharma Europe B.V. nakon jednokratnog doziranja u uvjetima na tašte, nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti te nakon višekratnog doziranja u stanju sitosti.

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 Tamsulozin PhS.

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. Ispitana je razumljivost 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 Tamsulozin PhS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Omnic 0,4 mg kapsule s produljenim oslobađanjem, tvrde čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Obzirom da se radi o farmaceutskom obliku tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem, provedene su tri bioekvivalencijske studije kojima je potvrđena bioekvivalentnost lijeka Tamsulozin PhS s referentnim lijekom Omnic.

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 Tamsulozin PhS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem 27. lipnja 2018. godine.