

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Teriflunomid PharmaS 14 mg filmom obložene tablete (teriflunomid)

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

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

Što je Teriflunomid PharmaS i za što se koristi?

Teriflunomid PharmaS je generički lijek. To znači da je Teriflunomid PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku Aubagio 14 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.

Teriflunomid PharmaS sadrži djelatnu tvar teriflunomid koja je imunomodulator i prilagođava imunološki sustav kako bi ograničio napad na živčani sustav.

Teriflunomid PharmaS se koristi u odraslih osoba i u djece i adolescenata (u dobi od 10 godina i starijih) za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS).

Multipla skleroza je dugotrajna bolest koja utječe na središnji živčani sustav (SŽS). SŽS tvore mozak i kralježnična moždina. U multiploj sklerozi upala uništava zaštitnu ovojnicu (zvanu mijelin) oko živaca u SŽS-u. Taj gubitak mijelina naziva se demijelinizacijom i onemogućuje pravilan rad živaca.

Osobe s relapsnim oblikom multiple skleroze imat će ponovljene napadaje (relapse) tjelesnih simptoma uzrokovane nepravilnim radom živaca. Ti se simptomi razlikuju od bolesnika do bolesnika, ali obično obuhvaćaju sljedeće:

- poteškoće s hodanjem
- poteškoće s vidom
- poteškoće s ravnotežom.

Simptomi mogu u potpunosti nestati nakon završetka relapsa, no s vremenom se neke tegobe mogu zadržati i između relapsa. To može uzrokovati tjelesnu onesposobljenost koja može ometati izvršavanje svakodnevnih aktivnosti.

Kako djeluje Teriflunomid PharmaS?

Teriflunomid PharmaS pomaže zaštititi središnji živčani sustav od napada imunološkog sustava tako što ograničava povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (limfocita). To ograničava upalu koja dovodi do oštećenja živaca u MS-u.

Kako se primjenjuje Teriflunomid PharmaS?

Liječenje lijekom Teriflunomid PharmaS nadzirat će liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Preporučena doza za odrasle je jedna tableta od 14 mg na dan.

Preporučena doza za djecu i adolescenti (u dobi od 10 godina i stariji) ovisi o tjelesnoj težini:

- Djeca tjelesne težine veće od 40 kg: jedna tableta od 14 mg na dan.
- Djeca tjelesne težine jednake ili manje od 40 kg: jedna tableta od 7 mg na dan.

Teriflunomid PharmaS dostupan je samo u dozi od 14 mg. Ako je liječnik propisao bolesniku da uzima 7 mg teriflunomida dnevno, bolesnik mora tabletu podijeliti na dvije polovice duž razdjelne crte i uzeti pola tablete. Potrebno se savjetovati s liječnikom ako bolesnik nije siguran.

Djecu i adolescente koji dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg liječnik će uputiti da prijeđu na primjenu jedne tablete od 14 mg na dan.

Put/način primjene lijeka

Teriflunomid PharmaS se uzima kroz usta svaki dan kao pojedinačna dnevna doza u bilo koje doba dana.

Tablete se moraju progutati s malo vode, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

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 Teriflunomid PharmaS?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Teriflunomid PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Teriflunomid PharmaS odobren?

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

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

Dodatno, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika za rizike „*Hepatic effects*“, „*Hypertension*“, „*Hematologic effects*“, „*Infections*“, „*Teratogenicity*“ i „*Serious opportunistic infections, including PML*“.

Cilj dodatnih mjera minimizacije je informiranje zdravstvenih radnika i bolesnika o načinu kako prepoznati te izbjeći ili smanjiti nastanak nuspojava s gore navedenim rizicima.

Dodatne mjere minimizacije rizika uključuju edukacijski materijal za zdravstvene radnike i edukacijsku karticu za bolesnike.

Edukacijski materijali bit će dostupni na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova i u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

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 Teriflunomid PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Teriflunomid PharmaS 14 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. veljače 2023. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Teriflunomid 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 puta revidiran u svibnju 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Teriflunomid PharmaS (teriflunomid)

Datum: Svibanj 2023.

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 Teriflunomid PharmaS 14 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 27. veljače 2023. godine.

Ovaj lijek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (MS).

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja kao i važne informacije o populacijama u kojih je utvrđena djelotvornost lijeka dani su u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Teriflunomid PharmaS je teriflunomid, imunomodulatorni lijek s protuupalnim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) koji se funkcionalno spaja s respiratornim lancem. Kao posljedica inhibicije, teriflunomid općenito smanjuje proliferaciju stanica koje se brzo dijele, a koje ovise o *de novo* sintezi pirimidina koja je potrebna za širenje. Točan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoj terapijski učinak u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj limfocita.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Teriflunomid PharmaS 14 mg filmom obložene tablete 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 Aubagio 14 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Sanofi-Aventis groupe, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2013. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Teriflunomid PharmaS su filmom obložene tablete koje sadrže 14 mg teriflunomida. Pakirane su u OPA/Al/PVC//Al blistere, u kutiju.

Pakiranje sadrži 28 ili 84 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, hidroksipropilceluloza (E463), mikrokristalična celuloza (E460), natrijev škroboglikolat (vrste A), talk (E553b) i kalcijev stearat (E470a).

Ovojnica tablete sadrži hipromelozu 6 mP 2910 (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 8000 (E1521) i boju *Indigo Carmine Aluminium Lake* (E132)

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar teriflunomid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Teriflunomid je bijeli ili gotovo bijeli prašak, gotovo netopljiv u vodi i heptanu, a teško topljiv u bezvodnom etanolu.

Za djelatnu tvar teriflunomid 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 teriflunomid u skladu je s važećom Ph. Eur. monografijom za navedenu djelatnu tvar i sa zahtjevom proizvođača djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane odgovarajućim smjernicama.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za više serija djelatne tvari koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija teriflunomida. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 4 godine, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.

II.3 Lijek

Teriflunomid PharmaS su okrugle, svijetlo plave, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom, promjera približno 7 mm.

Razvoj lijeka napravljen je po uzoru na referentni lijek Aubagio 14 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Sanofi-Aventis groupe. Kvalitativni sastav predmetnog i referentnog lijeka je sličan, a razvoj formulacije i proizvodnog postupka je adekvatno opisan. Udio djelatne tvari u formulaciji lijeka je preko 9%, a u formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik.

In vivo ispitivanjem bioekvivalencije potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog i referentnog lijeka.

Postupak proizvodnje filmom obloženih tableta je standardni proizvodni postupak vlažne granulacije s vodom. Postupak je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik., zahtjev kakvoće je postavljen 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 certifikati analize za više serija lijeka te je utvrđeno da su svi rezultati u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka pakiranog u OPA/Al/PVC//Al blister ispitana je u skladu s važećim smjernicama.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva teriflunomida su dobro poznata. Budući da je teriflunomid 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 teriflunomida, 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 uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Aubagio 14 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Sanofi-Aventis groupe, s tržišta Francuske.

Jedno ispitivanje bioekvivalencije provedeno natašte u svrhu dokaza sličnosti ispitivanog i referentnog lijeka je dostatno obzirom da se radi o formulaciji s trenutnim oslobađanjem. Navedeno je u skladu sa preporukama smjernice CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, paralelno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka natašte, u 62 zdrava muškaraca.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.080, 0.167, 0.333, 0.500, 0.750, 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 6.000, 8.000, 12.000, 16.000, 24.000, 48.000 i 72.000 sata nakon primjene lijeka.

U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar teriflunomid. 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 prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Test	104388.88 +/-13795.314	----	2221.421 +/-409.723	2.250 (0.333-5.000)
Referent	99995.971 +/-11042.885	----	2139.942 +/-281.371	1.500 (0.517-4.000)
Omjer (90% CI)*	104.13 (98.89-109.65)	----	102.95 (96.19-110.19)	
CV%	104388.88 +/-13795.314	----	2221.421 +/-409.723	2.250 (0.333-5.000)
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t. Umjesto AUC _{0-t} može se koristiti AUC _{0-72h} , kod ispitivanja gdje je uzorkovanje izvedeno do 72 h i gdje je koncentracija u plazmi zadnjeg uzorka (72 h) mjerljiva. Ovo vrijedi samo za lijekove s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (IR).			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme. AUC _{0-∞} nije potrebno računati kada je umjesto AUC _{0-t} korišten izraz AUC _{0-72h}			
C _{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC₀₋₇₂ i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za deferasiroks nalaze se unutar dopuštenog raspona 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 natašte.

Dostavljeni su tablice i grafovi usporednih profila oslobađanja za ispitivani i referentni lijek serija korištenih u ispitivanju bioekvivalencije (*biobatches*). Usporedni profili oslobađanja su provedeni u tri medija, a rezultati potvrđuju da je oslobađanje djelatne tvari slično za referentni i testni lijek u svim medijima.

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 Teriflunomid PharmaS.

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 provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku za AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete (sadržaj i važne sigurnosne poruke) i Risedronat PharmaS 35 mg filmom obložene tablete (dizajn i raspored teksta), koja su prethodno prihvaćena.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Teriflunomid PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Aubagio 14 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Teriflunomid PharmaS tableta i tableta referentnog lijeka te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Teriflunomid 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 Teriflunomid PharmaS 14 mg filmom obložene tablete 27. veljače 2023. godine.