

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Renep 25 mg filmom obložene tablete Renep 50 mg filmom obložene tablete (eplerenon)

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

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

Što je Renep i za što se koristi?

Renep je generički lijek. To znači da je Renep esencijalno sličan referentnom lijeku Inspra 25 mg; 50 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.

Renep se koristi za liječenje zatajenja srca kako bi se spriječilo pogoršanje i smanjila potreba za hospitalizacijom ako:

1. je bolesnik nedavno imao srčani udar, u kombinaciji s ostalim lijekovima koji se koriste za liječenje zatajenja srca ili
2. bolesnik ima trajne, blage simptome unatoč liječenju koje je do sada primao.

Kako djeluje Renep?

Renep sadrži djelatnu tvar eplerenon, koja je lijek iz skupine selektivnih blokatora aldosterona. Ti blokatori sprječavaju djelovanje aldosterona, tvari koja se proizvodi u tijelu, a koja regulira krvni tlak i funkciju srca. Visoka razina aldosterona može prouzročiti promjene u tijelu koje dovode do zatajenja srca.

Kako se primjenjuje Renep?

Renep su filmom obložene tablete, uzimaju se s hranom ili na prazan želudac. Tabletu treba progutati cijelu s dosta vode.

Uobičajena početna doza je jedna tableta od 25 mg jednom na dan, a može se povećati nakon otprilike 4 tjedna na 50 mg jednom na dan (bilo kao jedna tableta od 50 mg ili 2 tablete od 25 mg). Maksimalna doza je 50 mg dnevno.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Renep?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Renep?

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

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

Na koji način je Renep odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Renep odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Inspra. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Renep 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 Renep?

Kako bi se osiguralo da se Renep 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 Renep, 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 Renep

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Renep 25 mg filmom obložene tablete i Renep 50 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. srpnja 2023. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Renep, 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 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Renep 25 mg filmom obložene tablete
Renep 50 mg filmom obložene tablete
(eplerenon)**

Datum: Srpanj 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 lijekova Renep 25 mg filmom obložene tablete i Renep 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 21. srpnja 2023. godine.

Ovaj lijek je indiciran:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke ($LVEF \leq 40\%$) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljelog infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika sa (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) klase II i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke ($LVEF \leq 30\%$).

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

Eplerenon je relativno selektivan u vezanju na rekombinantne ljudske mineralokortikoidne receptore u usporedbi s njegovim vezanjem na rekombinantne ljudske glukokortikoidne, progesteronske i androgenske receptore. Eplerenon sprječava vezanje aldosterona, ključnog hormona u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji ima ulogu u regulaciji krvnog tlaka kao i u patofiziologiji KV bolesti.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Renep 25 mg filmom obložene tablete i Renep 50 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 Inspra 25 mg; 50 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Upjohn EESV, odobrenog prvi put 2004. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Renep su filmom obložene tablete koje sadrže 25 mg, odnosno 50 mg eplerenona.

Pakirane su u PVC//Al blistere. Svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat; mikrokristalična celuloza; hipromeloza; karmelozanatrij umrežena; talk i magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol (E1521); talk (E553b); žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar eplerenon opisana je u Europskoj farmakopeji.

Eplerenon je bijeli do gotovo bijeli ili lagano žućkasti kristalini prašak, teško topljiv u vodi i etanolu (96%), lako topljiv u metilenkloridu.

Za djelatnu tvar eplerenon 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.

U ovom postupku prijavljene su tri važeće Ovjernice za eplerenon te se za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač poziva na prijavljene CEP-ove dvaju proizvođača djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar eplerenon je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećim Ovjernicama, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za više serija eplerenona. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

U postupku izdavanja dvije prijavljene Ovjernice, odobren je period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

Za treću prijavljenu Ovjernicu retest period nije odobren u postupku izdavanja te su priloženi rezultati ispitivanja stabilnosti koje je provedeno na tri validacijske serije djelatne tvari na temelju kojih je prihvaćen predloženi period retestiranja djelatne tvari od 24 mjeseca.

II.3 Lijek

Renep 25 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "E25" s jedne strane, promjera oko 6,1 mm i debljine oko 2,6 mm.

Renep 50 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "E50" s jedne strane, promjera oko 8,1 mm i debljine oko 3,3 mm.

Razvoj lijeka proveden je na jačini lijeka od 50 mg i odgovarajuće je opisan. Glavni cilj tijekom razvoja lijeka je bilo poboljšanje slabe topljivosti i permeabilnosti djelatne tvari izborom odgovarajućih pomoćnih tvari.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog lijeka *Inspra 50 mg Film Coated Tablets* i ispitivanog lijeka (jačine 50 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog lijeka jačina 25 mg i 50 mg te je zaključeno da su profili oslobađanja slični.

Proizvodni postupak je standardan, te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka, zasebno za svaku jačinu lijeka. Predloženi zahtjevi kakvoće obuhvaćaju parametre potrebne za rutinsko ispitivanje za navedeni farmaceutski oblik. Granice ispitivanja iste su za puštanje i u roku valjanosti lijeka za sve parametre.

Dostavljeni su rezultati analize za po pet serija obje jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri pilot serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Renep je generički lijek referentnog lijeka Inspra 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 eplerenona, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske. Stoga nova procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Renep 50 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Inspra 50 mg Film Coated Tablets*, nositelja odobrenja Pfizer Hellas A.E., s tržišta Grčke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 50 mg, dok je za jačinu lijeka od 25 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom:

- obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti
- sastav obje jačine lijeka je kvantitativno proporcionalan
- provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari
- kinetika eplerenona je linearna.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda, 2 tretmana) ispitivanje bioraspodjelivosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 24 zdravih odraslih

ispitanika (14 muškaraca i 10 žena), od kojih je ispitivanje završilo 23 ispitanika koji su bili uključeni i u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 24 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar eplerenon.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. 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, raspon), N=23

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	6627,50 \pm 1727,49	6743,34 \pm 1789,24	1187,36 \pm 348,75	1,33 (0,33 – 3,02)
Referentni lijek	6755,09 \pm 2073,37	6907,06 \pm 2191,97	1081,28 \pm 221,48	1,33 (0,33 – 4,00)
*Omjer (90% CI)	99,41% (95,99% – 102,96%)	99,10% (95,58 – 102,76)	107,51% (99,02% – 116,73%)	
CV%	6,92%	7,16%	16,34%	
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 C_{max} ulazi u predefrirani 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.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 25 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 25 mg i 50 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Prema dobivenim rezultatima očito je brzo otpuštanje eplerenona (>85% u 15 min), bez potrebe za matematičkim izračunom f₂ te su profili oslobađanja dviju jačina lijeka slični.

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 Renep.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Renep odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka lijeku Inspra 25 mg; 50 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Renep i referentnog lijeka (jačine 50 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Renep 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 Renep 25 mg filmom obložene tablete i Renep 50 mg filmom obložene tablete 21. srpnja 2023. godine.