

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Xybaid 500 mg tvrde kapsule (hidroksikarbamid)

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

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

Što je Xybaid i za što se koristi?

Xybaid je generički lijek. To znači da je Xybaid esencijalno sličan referentnom lijeku Litalir 500 mg tvrde kapsule 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.

Xybaid se koristi za liječenje kronične mijeloične leukemije (jedna vrsta raka krvi) u kroničnoj fazi bolesti i u bolesnika koji nisu odgovorili na druge oblike liječenja.

Xybaid primijenjen istovremeno sa zračenjem indiciran je u liječenju primarnog raka skvamoznih stanica (epidermoidnih) glave i vrata (osim usnice) i raka grlića maternice.

Xybaid djeluje protiv raka i pojačava učinke liječenja zračenjem.

Xybaid se koristi za liječenje bolesti policitemija vera (bolest kod koje je povećan broj crvenih krvnih stanica) i esencijalne trombocitemije (bolest u kojoj je povećan broj krvnih pločica) u bolesnika s visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija (zgrušavanja krvi u krvnim žilama).

Kako djeluje Xybaid?

Xybaid sadrži djelatnu tvar hidroksikarbamid, koji pripada skupini citostatičkih lijekova. Citostatički lijekovi sprječavaju rast i razmnožavanje stanica i koriste se u liječenju raka (kemoterapiji).

Kako se primjenjuje Xybaid?

Xybaid su tvrde kapsule, uzimaju se kroz usta. Propisani broj kapsula mora se uzimati u isto vrijeme. Kapsule treba progutati s vodom. Za vrijeme liječenja lijekom Xybaid potrebno je uzimati dovoljne količine tekućine.

Sadržaj kapsule se može isprazniti u čašu vode i odmah popiti, ako bolesnik ne može progutati kapsule ili želi uzimati lijek na taj način. Nešto inertnog materijala iz kapsule koji se koristi kao nosač za lijek može ostati neotopljen i plutati na površini vode u čaši.

Uobičajena doza lijeka Xybaid ovisi o tome koja se bolest liječi i o terapijskom režimu. Doza se izražava u miligramima po kilogramu tjelesne težine.

Uobičajena doza za liječenje kronične mijeloične leukemije je 20 do 30 mg/kg tjelesne težine i uzima se kao jednokratna doza kroz usta svaki dan.

Uobičajena doza za liječenje primarnog karcinoma skvamoznih stanica (epidermoidnih) glave i vrata (osim usnica) i karcinoma grlića maternice je 80 mg/kg tjelesne težine, a uzima se kao jednokratna doza kroz usta svaki treći dan.

Liječenje lijekom Xybaid mora započeti najmanje sedam dana prije početka zračenja, trajati za vrijeme zračenja i nastaviti se kroz neodređeno vrijeme nakon zračenja.

Uobičajena početna doza za liječenje esencijalne trombocitemije je 15 mg/kg tjelesne težine i uzima se kao jednokratna doza kroz usta svaki dan.

Uobičajena početna doza za liječenje policitemije vere je 15 do 20 mg/kg tjelesne težine i uzima se kao jednokratna doza kroz usta svaki dan.

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 Xybaid?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Xybaid?

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

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

Na koji način je Xybaid odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Xybaid 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 Xybaid, 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.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ostale informacije o lijeku Xybaid

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Xybaid 500 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 18. lipnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Xybaid, 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 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Xybaid 500 mg tvrde kapsule
(hidroksikarbamid)**

Datum: Srpanj 2020.

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 Xybaid 500 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 18. lipnja 2020. godine.

Ovaj lijek je indiciran u liječenju kronične mijeloične leukemije u kroničnoj fazi bolesti i u bolesnika koji nisu odgovorili na druge oblike liječenja.

Hidroksikarbamid primijenjen istovremeno s radioterapijom indiciran je u liječenju primarnog karcinoma skvamoznih stanica (epidermoidnog) glave i vrata (isključujući usne) i karcinoma grlića maternice.

Hidroksikarbamid je indiciran za liječenje policitemije vere i esencijalne trombocitemije u bolesnika s visokim rizikom tromboembolijskih komplikacija. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Xybaid, hidroksikarbamid, je citostatik.

Nije poznat točan mehanizam kojim hidroksikarbamid dovodi do antineoplastičkih učinaka. Razna ispitivanja na kulturama tkiva, štakorima i ljudima govore u prilog hipotezi da hidroksikarbamid uzrokuje neposrednu inhibiciju sinteze DNK tako što djeluje kao inhibitor ribonukleotid-reduktaze, s time da pritom ne ometa sintezu ribonukleinske kiseline ili bjelančevina.

Predložena su tri mehanizma kojima hidroksikarbamid pojačava terapijski učinak zračenja na karcinome skvamoznih stanica (epidermoidnih) glave i vrata. In vitro ispitivanja na stanicama kineskog hrčka pokazala su da je hidroksikarbamid letalan za normalne radiorezistentne stanice u S fazi i da zaustavlja druge stanice u G1 fazi staničnog ciklusa ili fazi prije sinteze DNK, kad su najosjetljivije na učinke zračenja. Treći mehanizam djelovanja teoretski se temelji na *in vitro* ispitivanjima HeLa stanica: čini se da hidroksikarbamid inhibicijom sinteze DNK ometa normalni proces popravljivanja stanica koje je zračenje oštetilo, ali ih nije i ubilo te tako smanjuje njihov postotak preživljenja. Nema promjena u sintezi RNK i bjelančevina.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xybaid 500 mg tvrde kapsule 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 Litalir 500 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o, odobrenog prvi put 1986. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Xybaid su tvrde kapsule koje sadrže 500 mg hidroksikarbamida, pakirane su u PVC/Aclar aluminijske blistere, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 30, 50 ili 100 tvrdih kapsula.

Pomoćne tvari sadržaja kapsula su laktoza hidrat, citratna kiselina, natrijev hidrogenfosfat, bezvodni, magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici kapsule su želatina, titanijev dioksid (E171), boja Erythrosin (E127), boja Indigotine (E132), boja Quinoline yellow (E104).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar hidroksikarbamid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Hidroksikarbamid je bijeli ili gotovo bijeli kristalični, higroskopni prašak, lako topljiv u vodi, gotovo netopljiv u etanolu (96 %-tnom).

Za djelatnu tvar hidroksikarbamid 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 Ovjernicu.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za hidroksikarbamid postavljen je u skladu s Ph. Eur. monografijom za hidroksikarbamid i priloženom Ovjernicom te dodatno obuhvaća ispitivanja veličine čestica djelatne tvari i mikrobiološke kakvoće.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka za tri serije hidroksikarbamida te certifikati analize proizvođača djelatne tvari za navedene serije. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač lijeka se poziva na Ovjernicu, prema kojoj je period retestiranja 4 godine, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je opisan u Ovjernici.

II.3 Lijek

Xybaid su tvrde želatinske kapsule veličine „0“ s neprozirnim ružičastim tijelom i neprozirnom svijetlozelenom kopicom koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Cilj razvoja je bio dobiti stabilnu generičku formulaciju kapsula koja sadrži djelatnu tvar hidroksikarbamid po uzoru na referentni lijek *Hydrea 500 mg hard capsules*, nositelja odobrenja ER Squibb & Sons Ltd. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 500 mg. Kao potpora ispitivanju bioekvivalencije dostavljeni su podaci o *in-vitro* ispitivanju oslobađanja djelatne tvari serija ispitivanog i referentnog lijeka korištenih u studiji bioekvivalencije u svim medijima (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 i QC medij), koji potvrđuju da su profili oslobađanja ispitivanog i testnog lijeka slični.

Proizvodni postupak se smatra standardnim, adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće prilikom puštanja lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH Q6A smjernicom te su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim ICH smjernicama na tri serije lijeka proizvodne veličine u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Xybaid je generički lijek referentnog lijeka Litalir 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 hidroksikarbamid, 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 ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Hydrea 500 mg hard capsules*, nositelja odobrenja ER Squibb & Sons Ltd., s tržišta Velike Britanije.

Provedeno je jedno randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze (500 mg) između ispitivanog i referentnog lijeka, u uvjetima na tašte, s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 zdravih žena u postmenopauzi, sve su završile ispitivanje i bile uključene u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.17, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, 18.00 i 24.00 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar hidroksikarbamid. 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} [µg/ml/h]	AUC _{0-∞} [µg/ml/h]	C _{max} [µg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	58,73 ± 11,12	60,19 ± 11,11	15,18 ± 3,57	0,50 (0,33 – 1,50)
Referentni lijek	58,07 ± 9,97	59,51 ± 9,94	16,98 ± 3,88	0,50 (0,33- 1,25)
*Omjer (90% CI)	100,86 (99,13 – 102,62)	100,87 (99,24 – 102,52)	89,18 (82,89 – 95,96)	
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 na tašte.

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 Xybaid.

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 Xybaid odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Litalir 500 mg tvrde kapsule čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između Xybaid 500 mg tvrdih kapsula i kapsula referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Xybaid 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 Xybaid 500 mg tvrde kapsule 18. lipnja 2020. godine.