

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete (sorafenib)

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Sorafenib Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Sorafenib Alpha-Medical i za što se koristi?

Sorafenib Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Sorafenib Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Nexavar 200 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.

Sorafenib Alpha-Medical se primjenjuje za liječenje raka jetre (hepatocelularnog karcinoma). Sorafenib Alpha-Medical se također primjenjuje za liječenje raka bubrega (uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica) u uznapredovalom stadiju, kada se standardnim liječenjem ne uspijeva zaustaviti bolest, odnosno kada se takvo liječenje smatra neprikladnim.

Kako djeluje Sorafenib Alpha-Medical?

Sorafenib Alpha-Medical sadrži djelatnu tvar sorafenib, takozvani inhibitor više kinaza. Djeluje na način da usporava rast stanica raka tako što prekida njihovu opskrbu krvlju.

Kako se primjenjuje Sorafenib Alpha-Medical?

Sorafenib Alpha-Medical su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta s čašom vode, natašte ili uz posni ili umjereno masni obrok. Sorafenib Alpha-Medical se ne smije uzimati s punomasnim obrocima jer mu to smanjuje djelotvornost. Ako bolesnik namjerava konzumirati punomasni obrok, tablete lijeka Sorafenib Alpha-Medical potrebno je uzeti sat vremena prije ili 2 sata nakon obroka.

Preporučena doza lijeka Sorafenib Alpha-Medical u odraslih osoba je 2 tablete od 200 mg, dva puta dnevno. Ovo odgovara dnevnoj dozi od 800 mg, odnosno četiri tablete 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 Sorafenib Alpha-Medical?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Sorafenib Alpha-Medical?

Budući da je Sorafenib Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Sorafenib Alpha-Medical može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Sorafenib Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Sorafenib Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Nexavar. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Sorafenib Alpha-Medical 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 Sorafenib Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Sorafenib Alpha-Medical 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 Sorafenib Alpha-Medical, 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 Sorafenib Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. listopada 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Sorafenib Alpha-Medical, 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 studenom 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete
(sorafenib)**

Datum: Studeni 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 Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 28. listopada 2020. godine.

Ovaj lijek je indiciran za liječenje hepatocelularnog karcinoma. Također je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, u kojih prethodna terapija, temeljena na primjeni interferona-alfa ili interleukina-2, nije bila uspješna, odnosno za koje takva terapija nije primjerena.

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

Djelatna tvar sorafenib je inhibitor više kinaza, koji u *in vitro* uvjetima smanjuje proliferaciju tumorskih stanica. U miševa kojima je odstranjen timus, sorafenib inhibira rast širokog spektra humanih tumorskih ksenotransplantata i smanjuje angiogenezu u tumorskom tkivu. Sorafenib inhibira aktivnost ciljnih mjesta unutar stanice tumora (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, i FLT-3) i u krvnim žilama tumora (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). RAF kinaze su serin/treonin kinaze, dok su c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β receptorske tirozin kinaze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Sorafenib Alpha-Medical 200 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 Nexavar 200 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Bayer AG, odobrenog prvi put 2006. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Sorafenib Alpha-Medical su filmom obložene tablete koje sadrže 200 mg sorafeniba (u obliku sorafenibtosilata). Pakirane su u Al-PVC/PE/PVDC kalendarske blistere (56 ili 112 filmom obloženih tableta), Al-PVC/PE/PVDC kalendarske blistere s jediničnom dozom (56 ili 112 filmom obloženih tableta) ili Al-OPA/Al/PVC blistere (60 filmom obloženih tableta), uložene u kutiju.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su hipromeloza 2910 (E464); umrežena karmelozanatrij (E468), mikrokristalična celuloza (E460); magnezijev stearat (E470b); natrijev laurilsulfat (E487). Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza 2910 (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol 3350 (E1521); crveni željezov oksid (E 172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar sorafenibtosilat nije opisana u Europskoj farmakopeji. Sorafenibtosilat je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, vrlo lako topljiv u N,N-dimetilformamidu (DMF) i gotovo netopljiv metanolu, acetonitrilu i vodi. Sorafenibtosilat pokazuje polimorfizam, a koristi se polimorf III.

Za djelatnu tvar sorafenibtosilat 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 i metode analize sorafenibtosilata su u skladu sa zahtjevom kakvoće i metodama analize proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka koji su ocijenjeni prihvatljivim. Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka za šest serija djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće. Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete su crveno smeđe, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 12.0 mm s utisnutom oznakom "200" na jednoj strani tablete.

Cilj razvoja bio je razviti stabilnu formulaciju filmom obloženih tableta koje sadrže 200 mg sorafeniba u obliku sorafenibtosilata, usporedivih s originalnim lijekom *Nexavar 200 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG. Proizvodna receptura odabrana je na temelju razvojnih pokusa, razvoja proizvodnog postupka i ispitivanja bioekvivalencije. Kvalitativni sastav ispitivanog i referentnog lijeka je jednak. Priloženi su odgovarajući podaci o razvoju farmaceutskog oblika, diskriminatornosti metode za oslobađanje djelatne tvari i podaci koji utemeljuju zahtjev za oslobađanje djelatne tvari.

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

Proizvodni postupak i procesna provjera odgovarajuće su opisani. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka propisuju odgovarajuće parametre ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji.

Dostavljeni su rezultati analize za tri validacijske serije lijeka proizvodne veličine te za jednu seriju pilotne veličine. Svi rezultati su u skladu s postavljenim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka pakiranog u Al-OPA/Al/PVC blistere i Al-PVC/PE/PVDC blistere ispitana je u skladu s važećim smjernicama. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja za lijek opremljen u Al-OPA/Al/PVC blistere, odnosno uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C za lijek opremljen u Al-PVC/PE/PVDC blistere.

III. NEKLINIČKI PODACI

Sorafenib Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Nexavar 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 sorafeniba, 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 dostavljeni su rezultati jednog pilot ispitivanja bioekvivalencije te rezultati jednog pivotalnog ispitivanja u kojima je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Nexavar 200 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, s tržišta Litve.

Pilot ispitivanje

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (4 tretmana, 4 sekvence, 4 perioda) ispitivanje biorasploživosti jednokratne doze (200 mg) ispitivanog i referentnog lijeka u uvjetima natašte. U ispitivanju su sudjelovala 24 zdrava ispitanika (16 žena i 6 muškaraca), od koji je 22 završilo ispitivanje te su uključeni u farmakokinetičku i statističku analizu.

Rezultati ovog ispitivanja nisu pokazali bioekvivalenciju ispitivanog i referentnog lijeka. C_{max} je bio 107.53 s CI 89.04%-129.85% što je izvan granica preporučenih smjernicom *Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***. Međutim, ovo ispitivanje se može prihvatiti jer se radi o pilot ispitivanju koje je rađeno na maloj seriji ispitivanog lijeka od 8000 tableta. Nakon ovog, pilot ispitivanja, provedeno je pivotalno ispitivanje na dostatnoj veličini serije ispitivanog lijeka te uz poštivanje svih ostalih standarda navedenih u smjernici za provođenje ispitivanja bioekvivalencije.

Pivot ispitivanje

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 4 perioda) ispitivanje biorasploživosti jednokratne doze (200 mg) ispitivanog i referentnog lijeka u uvjetima

natašte. Minimalni period ispiranja je bio 14 dana što je dostatno dug period obzirom na $t_{1/2}$. U ispitivanju je sudjelovalo 72 zdravih ispitanika (dobi od 18 do 45 godina), od kojih je 60 završilo sve periode ispitivanja, a 67 ispitanika koji su završili barem 2 perioda je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.5, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.33, 3.67, 4, 4.33, 4.67, 5, 5.50, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 i 72 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar sorafenib. Nije bilo većih odstupanja od protokola. Rezultati isključenih ispitanika nisu uključeni u statističku obradu, ali su priloženi u dokumentaciji. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon):

| Tretman | AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h] | C _{max} [ng/ml] | t _{max} [h] |
|--------------------|--|-----------------------------|-------------------------|
| Ispitivani lijek | 65803.636 \pm 29109.9018 | 2730.438 \pm 1213.8140 | 4.00 (1.00–12.00) |
| Referentni lijek | 64087.294 \pm 28704.6012 | 2537.849 \pm 1265.7638 | 4.00 (1.33–24.00) |
| *Omjer (90% CI) | 103.45 (95.48–112.07) | 110.24 (100.96–120.39) | |
| 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 uvjetima natašte.

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 Sorafenib Alpha-Medical.

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 Sorafenib Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Nexavar 200 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između filmom obloženih tableta lijeka Sorafenib Alpha-Medical i referentnog lijeka jačine 200 mg potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sorafenib Alpha-Medical 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 Sorafenib Alpha-Medical 200 mg filmom obložene tablete 28. listopada 2020. godine.