

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

EMALT 10 mg raspadljive tablete za usta (rizatriptan)

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

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

Što je Emalt i za što se koristi?

Emalt je generički lijek. To znači da je lijek Emalt esencijalno sličan referentnom lijeku *Maxalt Melt 10 mg Oral Lyophilisates* 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.

Emalt se koristi za liječenje faze glavobolje kod napadaja migrene u odraslih.

Kako djeluje Emalt?

Emalt pripada skupini lijekova poznatoj pod nazivom selektivni agonisti serotonin 5-HT_{1B/1D} receptora.

Tijekom liječenja ovim lijekom, smanjuje se oteklina krvnih žila koje okružuju mozak. Ova oteklina uzrokuje glavobolju u napadaju migrene.

Kako se primjenjuje Emalt?

Lijek je potrebno uzeti čim prije nakon početka napadaja migrene.

Preporučena doza je 10 mg.

U nekih bolesnika simptomi migrene će se ponovno pojaviti unutar 24 sata. U tom slučaju bolesnik može uzeti dodatnu dozu ovog lijeka. Između uzimanja dvije doze lijeka mora proći najmanje dva sata.

Bolesnik ne smije uzeti više od 2 doze ovog lijeka u razdoblju od 24 sata, (odnosno dvije raspadljive tablete za usta od 10 mg u razdoblju od 24 sata).

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Emalt?

Budući da je Emalt generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Maxalt Melt 10 mg Oral Lyophilisates, Merck Sharp&Dohme Limited, UK*.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Koje su moguće nuspojave lijeka Emalt?

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

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

Na koji način je lijek Emalt odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Emalt odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Maxalt Melt 10 mg Oral Lyophilisates*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Emalt veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Emalt?

Kako bi se osiguralo da se Emalt 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 lijek Emalt, 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 Emalt

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka EMALT 10 mg raspadljive tablete za usta u promet u Republici Hrvatskoj dano je 06. travnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Emalt, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj sažetak je zadnji put revidiran u lipnju 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

EMALT 10 mg raspadljive tablete za usta

(rizatriptan)

Datum: Lipanj 2021.

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 EMALT 10 mg raspadljive tablete za usta, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., RH, dana 6. travnja 2021. godine.

Lijek Emalt je indiciran za akutno liječenje faze glavobolje kod napadaja migrene s aurom ili bez aure u odraslih.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Emalt 10 mg raspadljive tablete za usta u promet 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 *Maxalt Melt 10 mg Oral Lyophilisates*, nositelja odobrenja *Merck Sharp&Dohme Limited*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1998. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg rizatriptana (u obliku rizatriptanbenzoata).

EMALT 10 mg dostupan je u pakiranju od 6 raspadljivih tableta za usta u blisteru (*Alu-Alu blister*), u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, krosprovidon (tip A), aspartam (E951), silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, magnezijev stearat, aroma pepermint (sadrži prirodnu aromu pepermint i modificirani škrob E1450).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar rizatriptanbenzoat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Rizatriptanbenzoat je bijeli do gotovo bijeli prah, topljiv u metanolu, umjereno topljiv u vodi, a teško topljiv u acetonu i etanolu.

Za djelatnu tvar rizatriptanbenzoat korištena je procedura Ph. Eur. Ovjernicom. 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 za rizatriptanbenzoat proizvođača lijeka je postavljen u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom odnosno Ovjernicom, uz propisana dodatna ispitivanja proizvođača lijeka. Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 48 mjeseci uz čuvanje u opisanom spremniku.

II.3 Lijek

EMALT je bijela do bjelkasta, okrugla, plosnata raspadljiva tableta za usta arome pepermintna s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom "468" na jednoj strani.

Glavni cilj je bio razviti tabletu s neposrednim oslobađanjem. Za predmetnu formulaciju su odabrane pomoćne tvari poznatih fizikalno-kemijskih i mikrobioloških karakteristika, komercijalno dostupne i u širokoj primjeni u formulacijama namijenjenima za primjenu kroz usta. Provedena je studija kompatibilnosti djelatne tvari s pomoćnim tvarima i nije uočena nepodudarnost.

Razvijeni je proizvodni postupak suhe granulacije (kompaktiranje/komprimiranje) i to tako da se prvo napravi finalna smjesa koja se potom tabletira.

Proizvodni postupak je zadovoljavajuće opisan i prikazan shematskim prikazom uz navođenje procesnih parametara.

Prema BCS klasifikaciji djelatna tvar je dobro topljiva u različitim medijima i za QC metodu je odabran 0,1N HCl uz volumen medija 900 ml, apparatus II s veslima uz brzinu vrtnje 50 rpm-a.

U *in vitro* uvjetima za BE seriju lijeka jačine 10 mg je potvrđena sličnost u profilima oslobađanja, u svim ispitivanim medijima (0,1N HCl/QC, degazirana voda, acetatni pufer pH 4,5 i fosfatni pufer pH 6,8) s BE serijom referentnog lijeka. Dodatno, potvrđena je sličnost i BE serije testnog lijeka s dvije dodatne serije testnog lijeka jačine 10 mg.

Sve pomoćne tvari su prikladno odabrane.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik u skladu sa Ph. Eur i sa ICH smjernicama.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i validirane.

Temeljem dostavljene procjene rizika obzirom na elementarna onečišćenja zaključeno je da rizika nema. Nadalje na temelju procjene rizika obzirom na prisutnost nitrozamina u lijeku, sukladno podacima na CMDh stranici, zaključeno je da nije potrebno uključiti ispitivanje nitrozamina u zahtjev kakvoće za lijek.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije lijeka ispitanih prema zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu sa postavljenim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem priloženih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 3 godine.

III. NEKLINIČKI PODACI

Emalt je generički lijek referentnog lijeka *Maxalt Melt 10 mg Oral Lyophilisates* 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 rizatriptana, 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 navedenom ispitivanju bioekvivalencije uspoređivala se bioraspoloživost ispitivanog lijeka Rizatriptan 10 mg s referentnim lijekom *Maxalt Melt 10 mg Tablets Oral lyophilisates* (Merck Sharp and Dohme Limited, UK).

S obzirom na to da se radi o krutom farmaceutskom obliku s trenutnim oslobađanjem (raspadljiva tableta za usta), jedno ispitivanje bioekvivalencije se smatra dostatnim za dokazivanje esencijalne sličnosti u smislu terapijske ekvivalencije između ispitivanog i referentnog lijeka.

Dizajn ispitivanja s jednom dozom (*an open-label, randomised, two-treatment, two-sequence, two-period, cross-over, single dose, comparative bioequivalence study*) je u skladu sa preporukama smjernice „*Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr**)*“.

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 28 zdravih ispitanika. *Wash-out* period bio je 9 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu. U uzorcima plazme određivana je koncentracija rizatriptana.

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, netransformirani podaci (n=28); aritmetička sredina ± SD, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [xg/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	104,97 ± 31,92	106,50 ± 32,28	24,51±7,26	1,67 (0,67-4,50)
Referentni lijek	104,70 ± 31,51	106,12 ± 31,74	26,41 ± 8,85	1,17 (0,67-4,50)
*Omjer (90% CI)	95,64 - 105,06	95,77 -105,06	86,60 - 101,4	
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}, AUC_{0-∞} i C_{max} ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI). U skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može se 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 Emalt.

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 provedenog na „sličnim“ uputama o lijeku za lijekove *Rizatriptan 5 mg [10 mg] orodispersible tablets* i Latimod 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg filmom obložene tablete, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Emalt 10 mg raspadljive tablete za usta odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Maxalt Melt 10 mg Tablets Oral lyophilisates* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između predmetnog lijeka i referentnog lijeka istih jačina potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Emalt 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 Emalt 10 mg raspadljive tablete za usta 6. travnja 2021. godine.