

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem (gliklazid)

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

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

Što je Glika i za što se koristi?

Glika je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Diaprel MR 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem* nositelja odobrenja Servier Pharma d.o.o., iz Hrvatske. 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.

Glika je oralni antidijabetik koji spada u skupinu lijekova derivata sulfonilureje. Koristi se za smanjenje razine šećera u krvi.

Kako djeluje Glika?

Lijek je predviđen za liječenje odraslih bolesnika sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu (tip 2), u kojih se bolest, odnosno normalna razina šećera u krvi, ne može regulirati samo prehranom, tjelovježbom ili mršavljenjem. Lijek snižava razinu glukoze u krvi na način da potiče izlučivanje inzulina iz β -stanica Langerhansovih otočića.

Kako se primjenjuje Glika?

Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka ovisno o razini šećera u krvi i prema potrebi u mokraći. Ovisno o odgovoru na liječenje, uobičajena doza iznosi od pola tablete do dvije tablete, jednokratno za vrijeme doručka. Doza lijeka ovisi o odgovoru na liječenje. Najveća preporučena dnevna doza je 120 mg.

Tabletu je potrebno progutati s čašom vode za vrijeme doručka (po mogućnosti u isto vrijeme svaki dan). Nakon uzimanja lijeka potrebno je uzeti obrok.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Glika?

Budući da je Glika generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom *Diaprel MR*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednagog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Glika?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Glika odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Glika odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Diaprel MR*. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Glika veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Glika?

Kako bi se osiguralo da se Glika koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Glika

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 8. lipnja 2017. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Glika 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Glika, 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 ožujku 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
(gliklazid)**

Datum: Ožujak 2018.

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 Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem, nositelja odobrenja BELUPO lijekovi i kozmetika d.d., dana 8. lipnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje o inzulinu neovisne šećerne bolesti (tip 2) u odraslih bolesnika u kojih razina glukoze u krvi ne može biti zadovoljavajuće regulirana prehranom, tjelovježbom ili smanjenjem tjelesne mase.

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

Djelatna tvar je gliklazid, pripada skupini sulfonamida, derivati ureje. Gliklazid snižava razinu glukoze u krvi na način da potiče izlučivanje inzulina iz β -stanica Langerhansovih otočića. Porast postprandijalnog inzulina i sekrecija C-peptida prisutni su i nakon dvije godine liječenja.

Osim ovih metaboličkih, gliklazid ima i hemovaskularna svojstva.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje ovog lijeka u promet temeljen je na dokazu da je on generički lijek referentnog lijeka *Diaprel MR*, nositelja odobrenja Servier Pharma d.o.o, odobrenog u Francuskoj, prvi puta 2000. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 60 mg gliklazida.

Tableta je bikonveksna, ovalna i bijela s urezom s obje strane i oznakom „GLI“ i „60“ sa svake strane ureza na obje strane tablete.

Tablete su pakirane u PVC//Al ili PVC/PVDC//Al blistere s jediničnom dozom koji su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 30, 60 ili 90 tableta. Pomoćne tvari u tableti su laktoza hidrat, hipromeloza, magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je gliklazid i opisana je u Europskoj farmakopeji.

Gliklazid je bijeli do gotovo bijeli prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu, umjereno topljiv u acetonu i teško topljiv u 96%-tnom etanolu.

Za djelatnu tvar gliklazid 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 CEP.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za gliklazid postavljen je u skladu s Ph.Eur. monografijom, CEP-om i zahtjevom proizvođača djelatne tvari. Dostavljeni certifikati analize u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u dvostrukim polietilenskim vrećama pakiranim u polietilenski spremnik.

II.3 Lijek

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku *Diamicron* na kojem su provedene i studije bioekvivalencije. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan (vlažna granulacija s vodom) te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka. Dostavljeni su odgovarajući usporedni profili oslobađanja kao potpora studiji bioekvivalencije.

Priloženi su odvojeni zahtjevi za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Propisane su iste dozvoljene granice za puštanje i u roku valjanosti za sve parametre izuzev za onečišćenje A i ukupna onečišćenja za koje su propisane šire granice u roku valjanosti lijeka. Postavljene granice su u skladu sa EMA/ICH smjernicama. Dostavljen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda. Dostavljeni su rezultati ispitivanja za 3 registracijske i 3 proizvodne serije lijeka. Rezultati ispitivanja su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i pokazuju ujednačenu kvalitetu lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti odobren je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Glika je generički lijek referentnog lijeka *Diamicron* 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, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište predstavljati veći rizik za okoliš.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem u promet dostavljena su tri ispitivanje bioekvivalencije. Budući da je lijek u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, ispitivanja bioekvivalencije provedena natašte, uz obrok i u stanju dinamičke ravnoteže smatraju se dostatnim. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Glika uspoređen je s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Diamicron*, nositelja odobrenja Les laboratories Servier, Francuska.

Ispitivanje provedeno primjenom jedne doze natašte

Provedeno je ispitivanje bioraspodivnosti gliklazida primjenom jedne doze ispitivanog i referentnog lijeka. Nakon posta tijekom noći, ispitanici su uzeli 60 mg lijeka (ispitivanog ili referentnog, sukladno randomizacijskoj shemi) s 240 ml 20% otopine glukoze u vodi. Ručak je poslužen nakon 5 sati, a svi naknadni obroci su posluženi prema protokolu. Ispitanici su dozirani u dva perioda, a period ispiranja trajao je 7 dana. Prvi uzorak krvi uzet je unutar jednog sata prije doziranja, a ostali uzorci su uzeti u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 72 sata nakon primjene lijeka. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za oba primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	45406,68 ± 17558,90	47883,46 ± 20710,70	2444,99 ± 649,65	6,53±2,11
Referentni lijek	44489,84 ± 17651,38	46570,45 ± 20003,89	2307,13 ± 701,35	7,31±2,82
*Omjer (90% CI)	-	101,70 (96,4 – 107,2)	106,56 (99,2 – 114,4)	-
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				

Ispitivanje provedeno primjenom jedne doze uz hranu

Provedeno je ispitivanje bioraspodivnosti gliklazida primjenom jedne doze ispitivanog i referentnog lijeka. Ispitanici su dozirani u dva perioda, a period ispiranja trajao je 7 dana. Prvi uzorak krvi uzet je unutar jednog sata prije doziranja, a ostali uzorci su uzeti u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 72 sata nakon primjene lijeka. U oba perioda

ispitivanja nakon posta tijekom noći (9,5 h) i unutar 5 minuta od konzumiranja standardiziranog visokokaloričnog doručka ispitanici su uzeli 60 mg lijeka (ispitivanog ili referentnog, sukladno randomizacijskoj shemi) s 240 ml vode. Ručak je poslužen nakon 5 sati, a svi naknadni obroci su posluženi prema protokolu. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za oba primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	42302,55 ± 20088,36	44511,66 ± 22557,56	2802,71 ± 892,21	5,70±1,24
Referentni lijek	42123,91 ± 19186,69	44564,51 ± 21611,70	2631,64 ± 966,41	6.50± 1,76
*Omjer (90% CI)	-	99,13 (96,1 – 102,3)	107,44 (101,1 – 114,7)	-
<p>AUC_{0-t} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.</p> <p>AUC_{0-∞} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.</p> <p>C_{max} Najveća koncentracija analita u plazmi.</p> <p>t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.</p>				
* In-transformirane vrijednosti				

Ispitivanje provedeno natašte u stanju dinamičke ravnoteže

Provedeno je ispitivanje bioraspodivnosti gliklazida primjenom višekratne doze ispitivanog i referentnog lijeka. Ispitanici su dozirani u dva perioda, a period ispiranja trajao je 10 dana. Tableta gliklazida od 60 mg s produljenim oslobađanjem dozirana je 5 uzastopnih dana u svakom periodu. U oba perioda ispitivanja nakon kliničkog pregleda i uzimanja uzoraka krvi (od dana 1 do dana 5 unutar jednog sata prije doziranja) ispitanici su uzeli 60 mg lijeka (ispitivanog ili referentnog, sukladno randomizacijskoj shemi) s 240 ml 20% otopine glukoze u vodi. Ispitanici su primljeni u klinički centar večer prije doziranja dana 5, nakon čega nisu jeli barem 10 sati prije uzimanja lijeka, a otpušteni su nakon 24 sata. Ručak je poslužen nakon 5 sati na dan 5, a svi naknadni obroci su posluženi prema protokolu. Uzorci krvi uzeti su prije svakog doziranja od dana 1 do dana 5, a dana 5 dodatno u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 24 sata nakon primjene lijeka. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za sva tri primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max,ss} [ng/ml]	C _{min,ss} [ng/ml]	T _{max,ss} [h]
Ispitivani lijek	44096,20 ± 19611,62	3500,93 ± 1275,20	1081,74 ± 635,91	5,59± 2,02
Referentni lijek	44523,80 ± 19736,66	3400,72 ± 1464,68	1122,10 ± 584,71	5,87±1,87
*Omjer (90% CI)	99,12 (94,8 – 103,7)	105,15 (98,3 – 112,5)	93,67 (87,2 – 100,7)	-
AUC_{0-t} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.				
C_{max,ss} Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.				
C_{min,ss} Najmanja koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.				
t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.				
* In-transformirane vrijednosti				

Dizajni ispitivanja bioekivalencije su ocjenjeni kao prihvatljivi. Apsorpcijska, distribucijska i eliminacijska faza su dobro okarakterizirane. S obzirom na vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije u plazmi (t_{max} 5-7 sati) i vrijeme polueliminacije gliklazida (t_{1/2} 10-20 sati prema SmPC-u referentnog lijeka), period uzorkovanja i period ispiranja smatraju se dobro definiranim. U ispitivanjima bioekivalencije provedenima natašte lijek je primijenjen uz 20% otopinu glukoze u vodi, što je prihvatljivo kako bi se izbjegla hipoglikemija. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja.

Na temelju dostavljenih ispitivanja bioekivalencije zaključeno je da se ispitivani lijek smatra bioekvivalentnim referentnom lijeku *Diamicron*.

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 sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Glikla.

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 „sličnoj“ uputi o lijeku za *Diaclazid 30 tablete s podaljšanim sprošćanjem*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Diaprel MR 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjima bioekvivalencije između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost.

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 i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Glika 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem 8. lipnja 2017. godine.