

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete (lacidipin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Lacidipin Belupo ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka. Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Lacidipin Belupo i za što se koristi?

Lacidipin Belupo filmom obložene tablete su lijek za liječenje visokog krvnog tlaka.

Lacidipin Belupo je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Lacipil 4 mg i 6 mg filmom obložene tablete* proizvođača Laboratoire GlaxoSmithKline, Francuska. 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.

#### Kako djeluje Lacidipin Belupo?

Lacidipin Belupo se ubraja u skupinu lijekova pod nazivom blokatori kalcijevih kanala. Djeluje tako da proširuje krvne žile, što olakšava protjecanje krvi i snižava krvni tlak.

#### Kako se primjenjuje Lacidipin Belupo?

Lacidipin Belupo su filmom obložene tablete koje se uzimaju kroz usta. Treba ih progutati s čašom vode, neovisno o obroku, a potrebno ih je uzimati u isto vrijeme svakoga dana, najbolje ujutro. Tablete se ne smiju žvakati, niti uzimati sa sokom od grejpa.

Liječenje obično započinje s dozom od 2 mg lacidipina (pola tablete od 4 mg) jedanput na dan. Nakon 3-4 tjedna liječnik može povisiti dozu na 4 mg jednom dnevno. Ako je neophodno, doza se može povećati na 6 mg dnevno, što je najveća preporučena dnevna doza.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

#### Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Lacidipina Belupo?

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Koje su moguće nuspojave Lacidipina Belupo?**

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

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

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

#### Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- omaglica, glavobolja
- ubrzano ili nepravilno lupanje srca (palpitacije)
- crvenilo lica, oticanje (osobito u području gležnja)

Ove nuspojave obično nestaju u nastavku liječenja.

- ubrzani rad srca
- želučane tegobe, mučnina
- kožni osip, crvenilo i svrbež
- učestalo mokrenje
- osjećaj slabosti
- promjene u laboratorijskim nalazima funkcije jetre.

#### Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- bol u prsima (simptom angine pektoris), uključujući i bol u prsima koja se pogoršava. Odmah recite svom liječniku ako imate ovu ozbiljnu nuspojavu jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje.
- pad krvnog tlaka uz nesvjesticu ili gubitak svijesti
- otok zubnog mesa.

#### Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- ozbiljna alergijska reakcija s oticanjem lica, usana, jezika ili grla, što može otežavati disanje. Odmah recite svom liječniku ako imate ovu ozbiljnu nuspojavu jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje.
- pojava koprivnjače (urtikarije - uzdignutog osipa na koži koji svrbi).

#### Vrlo rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 000 bolesnika)

- drhtavica
- depresija.

### **Na koji način je Lacidipin Belupo odobren?**

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

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Lacidipin Belupo?**

Kako bi se osiguralo da se Lacidipin Belupo koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere 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 Lacidipin Belupo**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete i Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. ožujka 2015. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Lacidipin Belupo, 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 travnju 2016.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete  
Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete  
(lacidipin)**

**Datum: Travanj 2016.**

## 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 Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete i Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja BELUPO lijekovi i kozmetika d.d., dana 30. ožujka 2015. godine.

Lacidipin Belupo se primjenjuje u liječenju hipertenzije kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima poput beta-blokatora, diuretika ili ACE-inhibitora.

Lacidipin je specifičan i snažan antagonist kalcijevih kanala s izrazitom selektivnošću za kalcijeve kanale glatkih mišića krvnih žila. Glavno djelovanje lacidipina sastoji se u širenju perifernih arteriola što rezultira smanjenjem perifernog otpora krvnih žila i snižavanjem krvnog tlaka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete i Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Lacipil 4 mg i 6 mg filmom obložene tablete* nositelja odobrenja Laboratoire GlaxoSmithKline, odobrenog 1990. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Lacidipin Belupo su filmom obložene tablete koje sadrže 4 mg odnosno 6 mg lacidipina, Pakirane su u OPA/Al/PVC//Al blistere koji su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 28 tableta.

Pomoćne tvari u lijeku su bezvodna laktoza, povidon, magnezijev stearat, hipromeloza, talk, propilenglikol i titanijev dioksid

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je lacidipin, opisana u Britanskoj farmakopeji.

Lacidipin je bijeli do blijedo žućkasti kristalični prašak. Lako topljiv u acetonu, umjereno topljiv u etanolu i gotovo netopljiv u vodi.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura za oba prijavljena proizvođača djelatne tvari. 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 proces je adekvatno opisan za oba proizvođača djelatne tvari te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar lacidipin proizvedenu od oba proizvođača djelatne tvari je odgovarajući, a temeljen je na monografiji Britanske farmakopeje za lacidipin te zahtjevima kakvoće oba proizvođača djelatne tvari.

Certifikati analize proizvođača lijeka dostavljeni su za dvije odnosno tri serije svakog od proizvođača lacidipina te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija lacidipina. Za jednog proizvođača djelatne tvari potvrđen je period retestiranja od 24 mjeseca uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku, zaštićeno od svjetlosti. Za drugog proizvođača djelatne tvari potvrđen je period retestiranja od 60 mjeseci uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku, zaštićeno od svjetlosti.

### II.3 Lijek

Lacidipin Belupo 4 mg su bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Lacidipin Belupo 6 mg su bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „6 mg“ na jednoj strani.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti tablete po uzoru na referentni lijek *Lacipil 4 mg i 6mg filmom obložene tablete*. Dostavljeni su odgovarajući podaci o farmaceutskom razvoju lijeka. Generički lijek razvijen je s ciljem postizanja farmaceutske ekvivalentnosti prema referentnom lijeku te su za jezgre tableta korištene jednake pomoćne tvari. Provedena su ispitivanja bioekvivalencije in vivo, profila oslobađanja lacidipina in vitro kao i usporedno ispitivanje onečišćenja.

Priloženi su usporedni profili oslobađanja lacidipina iz prijavljenih i referentnih lijekova u 4 medija. U jednom mediju postignuti su *sink* uvjeti i nije došlo do razgradnje djelatne tvari. Oslobađanje je u svim serijama u ovom mediju bilo iznad 85% nakon 15 minuta i gotovo 100% nakon 30 minuta. Iz svih serija tableta prijavljenog i referentnog lijeka oslobodilo se više od 85% lacidipina nakon 15 min te je zaključeno da su profili oslobađanja slični. Priložen je sažetak ispitivanja bioekvivalencije između prijavljenih i referentnih lijekova te je zaključeno da su lijekovi bioekvivalentni.

Proizvodni postupak koji uključuje vlažnu granulaciju pri čemu se lacidipin otapa u etanolu odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji postupka proizvodnje.

Priloženi su zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka od strane proizvođača odgovornog za proizvodnju lijeka i proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet. U zahtjevu kakvoće za tablete jačine 4 mg s obzirom na razdjelni urez ispituje se variranje mase na polovicama tableta.

U zahtjevu kakvoće u roku valjanosti lijeka predložene su više granice za onečišćenja, pojedinačna nepoznata i ukupna onečišćenja, nego za puštanje lijeka u promet. Zahtjev kakvoće lijeka propisuje odgovarajuće parametre ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik.

Dostavljen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri validacijske serije obje jačine tableta. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti filmom obloženih tableta provedeno je prema ICH protokolu na po tri serije za svaku jačinu tableta. Dostavljeni su rezultati do 6 mjeseci u ubrzanim, 12 mjeseci u intermedijernim i 24 mjeseca u dugoročnim uvjetima. Svi rezultati su unutar predloženih granica. Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je prema ICH na djelatnoj tvari, neopremljenim i opremljenim tabletama. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseca uz obavezno čuvanje u originalnom pakiranju zaštićeno od svjetlosti.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Lacidipin Belupo je generički lijek referentnog lijeka *Lacipil 4 mg i 6mg filmom obložene tablete* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji lacidipina, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

### IV. KLINIČKI PODACI

U kliničkoj dokumentaciji ovog generičkog lijeka dostavljeno je izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Lacipil 4 mg filmom obložene tablete*, nositelja odobrenja GlaxoSmithKline, Francuska. Ispitivanje bioekvivalencije provedeno na jačini lijeka od 4 mg uz obrazloženje da su ispunjeni uvjeti za izuzeće od *in-vivo* ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka od 6 mg.

Provedeno je otvoreno, križno, replikativno ispitivanje jedne doze lijeka od 4 mg uzete natašte u zdravih ispitanika. U ispitivanje je bilo uključeno 48 zdravih odraslih osoba oba spola, prema odgovarajuće postavljenim kriterijima. Ispitanici su u svakom periodu ispitivanja uzeli ispitivani ili referentni lijek natašte, te im je unutar 1 sata prije i u odgovarajuće odabranim vremenskim intervalima do 72 sata nakon uzimanja lijeka uzeto po 18 uzoraka krvi u svakom periodu ispitivanja. Analitička metoda za određivanje koncentracije lacidipina u krvi ispitanika (LC-MS/MS) je odgovarajuće validirana, a bioanalitičkom izvješću ispitivanja priložen je odgovarajući broj kromatograma.

Izračunat je omjer najmanjih kvadrata ln-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti glavnih farmakokinetičkih parametara ispitivanog i referentnog lijeka i njihovi 90% intervali pouzdanosti.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri :

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> ng h /ml	AUC <sub>0-∞</sub> ng h /ml	C <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>max</sub> h (medijan)
Ispitivani lijek	17,646	19,480	5,210	1
Referentni lijek	17,115	18,941	5,080	1
Omjer (90% CI)	103,1% (94,63-112,34%)	102,8% (94,53-111,90%)	102,5% (91,66-114,73%)	

**AUC<sub>0-t</sub>** Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.

**AUC<sub>0-∞</sub>** Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.

**C<sub>max</sub>** Vršna koncentracija analita u plazmi.

**t<sub>max</sub>** Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.

Medijan vremena postizanja vršne koncentracije ( $T_{max}$ ) za oba lijeka iznosio je 1 h, dok je prosječni poluvijek eliminacije ( $T_{1/2}$ ) za oba lijeka iznosio 28,4 h.

Izračunata je intra-individualna varijabilnost vršne koncentracije referentnog lijeka od 46,3%.

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije za ispitivani lijek u jačini od 4 mg zaključeno je da je bioekvivalentan (esencijalno sličan) referentnom lijeku.

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka 4 mg mogu se temeljem *in-vitro* rezultata ispitivanja brzine oslobađanja djelatne tvari ekstrapolirati i na jačinu ispitivanog lijeka jačine 6 mg, u skladu s preporukama navedenim u smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\**, dio 4.1.6.

#### **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 Lacidipin Belupo.

## **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 Lapixen 2 mg, 4 mg, 6 mg film coated tablets, koje je prihvaćeno u postupku davanja odobrenja za navedeni lijek u Poljskoj.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Lacidipin Belupo odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Lacipil* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Lacidipin Belupo i tableta referentnog lijeka



potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Lacidipin Belupo s referentnim lijekom Lacipil.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Lacidipin Belupo 4 mg filmom obložene tablete i Lacidipin Belupo 6 mg filmom obložene tablete 30. ožujka 2015. godine.