

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete (lamivudin)

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

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

#### Što je Lamivudin Alpha-Medical i za što se koristi?

Lamivudin Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Lamivudin Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku *Zeffix 100 mg film-coated tablets* 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.

Lamivudin Alpha-Medical je antivirusni lijek koji potiskuje virus hepatitisa B i pripada skupini lijekova koji se nazivaju nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI).

Lamivudin Alpha-Medical primjenjuje se za liječenje dugotrajne (kronične) infekcije hepatitisa B u odraslih bolesnika.

#### Kako djeluje Lamivudin Alpha-Medical?

Liječenje Lamivudinom Alpha-Medical može smanjiti količinu virusa hepatitisa B u tijelu. To bi trebalo dovesti do smanjenja oštećenja jetre i poboljšanja njene funkcije.

Hepatitis B je virus koji zahvaća jetru, uzrokuje dugotrajnu (kroničnu) infekciju i može dovesti do njenog oštećenja. Lamivudin Alpha-Medical može se primjenjivati u bolesnika čija je jetra oštećena, ali još uvijek normalno funkcionira (kompenzirana bolest jetre) te u kombinaciji s drugim lijekovima u bolesnika kojima je jetra oštećena i ne funkcionira normalno (dekompenzirana bolest jetre).

#### Kako se primjenjuje Lamivudin Alpha-Medical?

Lamivudin Alpha-Medical pomaže u kontroli infekcije hepatitisa B. Potrebno ga je uzimati svaki dan kako bi se kontrolirala infekcija i spriječilo pogoršanje bolesti.

Uobičajena doza lijeka Lamivudin Alpha-Medical je jedna tableta (100 mg lamivudina) jednom dnevno.

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik i bolesnik mora biti u redovnom kontaktu s liječnikom.

Tabletu je potrebno progutati cijelu, s malo vode. Lamivudin Alpha-Medical može se uzimati s hranom ili bez nje.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Lamivudin Alpha-Medical?**

Budući da je Lamivudin Alpha-Medical generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Zeffix 100 mg film-coated tablets*, GlaxoSmithKline Limited, Njemačka.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Lamivudin Alpha-Medical?**

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

Kao i svi drugi lijekovi, Lamivudin 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 Lamivudin Alpha-Medical odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Lamivudin Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Zeffix 100 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Lamivudin Alpha-Medical 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 Lamivudin Alpha-Medical?**

Kako bi se osiguralo da se Lamivudin 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 Lamivudin 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 Lamivudin Alpha-Medical**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 22. listopada 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Lamivudin 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 2021.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete  
(lamivudin)**

**Datum: Studeni 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 Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., RH, dana 22. listopada 2021. godine.

Lamivudin Alpha-Medical je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika:

- s kompenziranom bolešću jetre i dokazanom aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom jetre i/ili fibrozom. Početak liječenja lamivudinom treba razmotriti samo kad primjena alternativnog antivirusnog lijeka s višom genetskom barijerom nije dostupna ili prikladna.
- s dekompenziranom bolešću jetre u kombinaciji s drugim lijekom bez križne rezistencije na lamivudin.

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

Lamivudin je antivirusni lijek koji djeluje protiv virusa hepatitisa B u svim ispitivanim staničnim linijama i pokusno zaraženim životinjama.

Lamivudin se metabolizira i u zaraženim i u nezaraženim stanicama u trifosfatni derivat koji je aktivni oblik osnovnog spoja. Intracelularni poluvijek trifosfata u hepatocitima iznosi 17-19 sati *in vitro*. Lamivudin-trifosfat djeluje kao supstrat virusne polimeraze HBV-a.

Stvaranje nove virusne DNK blokirano je inkorporacijom lamivudin-trifosfata u lanac i posljedičnim prekidanjem lanca.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete 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 *Zeffix 100 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja GlaxoSmithKline Limited, Irska, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1999. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Lamivudin Alpha-Medical filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina. Tablete su pakirane u Al/PVC/Al/OPA blistere, koji se nalaze u kutiji.

Svaka kutija sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su izomalt, krosповidon (tip A) i magnezijev stearat.

Film ovojnica tablete sadrži hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, polisorb 80 (E433), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

### II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar lamivudin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Lamivudin je bijeli do gotovo bijeli prašak, topljiv u vodi, umjereno topljiv u metanolu i teško topljiv u etanolu.

Za djelatnu tvar lamivudin korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može 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 su zahtjevi kakvoće proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za djelatnu tvar lamivudin.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar lamivudin je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom uz dodatna ispitivanja srodnih tvari/onečišćenja E, F i J s granicom od najviše 0,10% koja se inače prema Ph. Eur. monografiji ispituju kao ostala nespecificirana onečišćenja s granicom od najviše 0,1%. Granicu za ostala nespecificirana onečišćenja (najviše 0,10%) proizvođač lijeka je propisao u skladu sa zahtjevom na CEP-u.

Proizvođač lijeka zahtjevom kakvoće dodatno propisuje ispitivanje sadržaja ostatnih otapala, određivanje veličine čestica djelatne tvari, ispitivanje mikrobiološke čistoće te identifikaciju polimorfnog oblika XRD metodom.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača djelatne tvari za šest serija lamivudina i certifikati analize proizvođača lijeka za dvije serije lamivudina. Svi rezultati su unutar postavljenih granica prema Ph. Eur. monografiji i Ovjernici.

Ovjernica Ph. Eur. propisuje period retestiranja lamivudina od 5 godina uz čuvanje u dvostrukim polietilenskim vrećama umetnutim u polietilenske spremnike (bubnjeve).

## II.3 Lijek

Lamivudin Alpha-Medical su ružičaste, bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule, dimenzija 12 mm x 6 mm, debljine 4,70 mm ± 0,40 mm, s utisnutom oznakom „37“ na jednoj strani i „I“ na drugoj strani.

Kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka je odgovarajuće prikazan te je navedena uloga pomoćnih tvari.

Formulacija prijavljenog lijeka bazirana je na postojećoj formulaciji filmom obloženih tableta referentnog lijeka *Zeffix* proizvođača Glaxo Wellcome Operations, UK. Razvoj lijeka je odgovarajuće opisan. Studija bioekvivalencije provedena je s tabletama jačine 100 mg u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka.

Dostavljeni su usporedni rezultati oslobađanja između bio-ekvivalencijske serije ispitivanog lijeka i serije referentnog lijeka *Zeffix* u vodenim medijima (voda, 0,1 N HCl, acetatni pufer pri pH 4,5 i fosfatni pufer pri pH 6,8) pri čemu se oslobodilo više od 85% djelatne tvari u 15 minuta.

Postupak proizvodnje lijeka je standardni (prosijavanje djelatne i pomoćnih tvari, lubrikacija/miješanje, tabletiranje i oblaganje tableta) te je odgovarajuće opisan.

Definirani su parametri procesne kontrole i kritične faze proizvodnje. Proizvodni postupak odgovarajuće je validiran.

Fizikalno-kemijska, farmakodinamička i farmakokinetička svojstva djelatne tvari odgovarajuće su opisana. Odabrane pomoćne tvari su poznate i često korištene u proizvodnji te deklarirane prema Ph. Eur.

Dostavljen je zahtjev kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrži sve parametre ispitivanja relevantne za tablete.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Metode su odgovarajuće opisane i validirane. Postavljeni zahtjevi su u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka u uvjetima dugoročne i ubrzane stabilnosti, odobren je rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

## III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva lamivudina su dobro poznata. Budući da je lamivudin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

### **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 lamivudina, 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 kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zeffix 100 mg tablets*, nositelja odobrenja GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A, s tržišta Njemačke.

U randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije jednom dozom sudjelovalo je 32 zdravih ispitanika u uvjetima natašte. Lijek su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 7 dana. Svi su ispitanici završili ispitivanje.

Prema smjernici *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\** obzirom da se radi o krutom farmaceutskom obliku za peroralnu primjenu s trenutnim oslobađanjem (filmom obložene tablete), jedno ispitivanje bioekvivalencije se smatra dostatnim za dokazivanje esencijalne sličnosti u smislu terapijske ekvivalencije između ispitivanog i referentnog lijeka.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 36.0 sati nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari lamivudin. 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 <sub>0-t</sub><br>[µg/ml/h]   | AUC <sub>0-∞</sub><br>[xg/ml/h] | C <sub>max</sub><br>[xg/ml]              | t <sub>max</sub><br>[h] |
|--------------------|---|---------------------------------|--|-------------------------|
| Ispitivani lijek   | 4.55<br>(±0.897)  | 4.71<br>(±0.910)                | 1.17<br>(±0.252)                         | 0.83<br>(0.50-2.00)     |
| Referentni lijek   | 4.58<br>(±1.005)  | 4.73<br>(±1.010)                | 1.14<br>(±0.318)                         | 1.00<br>(0.67-2.67)     |
| *Omjer (90%<br>CI) | <b>99.91%</b><br><b>(95.39-104.64%)</b>   | 99.90%<br>(95.66-104.32%)       | <b>105.38%</b><br><b>(96.66-114.90%)</b> |                         |
| 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.  |                                 |  |                         |
| *                  | ln-transformirane vrijednosti   |                                 |  |                         |

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se lijek Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete smatra bioekvivalentnim referentnom lijeku *Zeffix 100 mg film-coated tablets*, u uvjetima natašte.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku



Dodatno su dostavljeni i disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka.

Uvjeti korišteni prilikom provođenja usporednih profila oslobađanja su bili u skladu sa smjernicom *Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\**.

U sva tri medija oba lijeka su imala oslobađanje više od 85% djelatne tvari unutar prvih 15 minuta te se stoga smatraju sličnima bez daljnjih izračuna. Rezultati *in vitro* ispitivanja podupiru rezultate ispitivanja bioekvivalencije.

### **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 Lamivudin Alpha-Medical.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

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

Lijek Lamivudin Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Zeffix 100 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Lamivudin 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 Lamivudin Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete 22. listopada 2021. godine.