

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Sorafenib JGL 200 mg filmom obložene tablete (sorafenib)

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

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

Što je Sorafenib JGL i za što se koristi?

Sorafenib JGL je generički lijek. To znači da je Sorafenib JGL lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Nexavar 200 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.

Sorafenib JGL se primjenjuje za liječenje raka jetre (*hepatocelularnog karcinoma*).

Lijek 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 lijek Sorafenib JGL?

Sorafenib JGL sadrži djelatnu tvar sorafenib koja je takozvani *inhibitor više kinaza*. Djeluje na način da usporava rast stanica raka i prekida opskrbu krvlju koja omogućuje rast stanica raka.

Kako se primjenjuje lijek Sorafenib JGL?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik.

Preporučena doza lijeka Sorafenib JGL u odraslih osoba je 2 tablete od 200 mg, dvaput na dan, što odgovara dnevnoj dozi od 800 mg, odnosno četiri tablete na dan.

Tablete lijeka Sorafenib JGL potrebno je progutati s čašom vode, natašte ili uz posni ili umjereno masni obrok. Lijek se ne smije uzimati s punomasnim obrocima jer mu to smanjuje djelotvornost. Ukoliko bolesnik namjerava konzumirati punomasni obrok, tablete lijeka Sorafenib JGL potrebno je uzeti sat vremena prije ili 2 sata nakon obroka.

Ovaj lijek je važno uzimati svaki dan otprilike u isto vrijeme, tako da u krvi bude prisutna ista količina lijeka.

Uobičajeno je ovaj lijek uzimati tako dugo dok se njime postiže klinička korist, a da pritom nema neprihvatljivih štetnih učinaka.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Sorafenib JGL?

Budući da je Sorafenib JGL generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog i referentnog lijeka *Nexavar 200 mg film-coated tablets*, Bayer AG, Rumunjska.

Koje su moguće nuspojave lijeka Sorafenib JGL?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Sorafenib JGL odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Sorafenib JGL odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Nexavar 200 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Sorafenib JGL 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 Sorafenib JGL?

Kako bi se osiguralo da se Sorafenib JGL 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 Sigazix, 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 JGL

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sorafenib JGL 200 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 24. ožujka 2022. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Sorafenib JGL, 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 svibnju 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Sorafenib JGL 200 mg filmom obložene tablete
(sorafenib)**

Datum: Svibanj 2022.

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 JGL 200 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., RH, dana 24. ožujka 2022. godine.

Sorafenib JGL je indiciran za liječenje hepatocelularnog karcinoma.

Sorafenib JGL je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrenih 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 i u krvnim žilama tumora.

Odobrenje za stavljanje lijeka Sorafenib JGL 200 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 *Nexavar 200 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2006. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Sorafenib JGL filmom obložena tableta sadrži 200 mg sorafeniba (u obliku sorafenibtosilata).

Tablete su pakirane u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Svaka kutija sadrži 112 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su hipromeloza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, talk, koloidni, bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Ovojnica tablete sadrži hipromelozu, makrogol, titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E 172).

II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar sorafenibtosilat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Sorafenibtosilat je bijeli ili gotovo bijeli do svjetložuti prašak, topljiv u N-metilpirolidonu, teško topljiv u etanolu i gotovo netopljiv u acetonitrilu i diklormetanu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura dva 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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće djelatne tvari proizvođača lijeka je u skladu s Ph.Eur monografijom uz dodatna ispitivanja onečišćenja karakterističnih za pojedinog proizvođača djelatne tvari i dodatni zahtjev za raspodjelu veličine čestica djelatne tvari. Zahtjevi za dodatna ispitivanja karakteristična za pojedinog proizvođača djelatne tvari su u skladu s zahtjevima proizvođača djelatne tvari. Za ispitivanje djelatne tvari proizvođač lijeka koristi Ph.Eur metode (uključujući i metode odgovarajuće monografije), metode proizvođača djelatne tvari te *in-house* metode proizvođača lijeka.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija djelatne tvari oba proizvođača djelatne tvari, a rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na nekoliko serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja od 24 mjeseca bez posebnih uvjeta čuvanja za jednog proizvođača djelatne tvari te 60 mjeseci za drugog proizvođača.

II.3 Lijek

Crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim znakom 'S' na jednoj strani tablete i ravne površine na drugoj strani, promjera 11,1 mm.

Farmaceutski oblik lijeka je filmom obložena tableta s visokim udjelom djelatne tvari (standardni farmaceutski oblik). Farmaceutski oblik je opisan u Ph.Eur.

Lijek u sastavu sadrži uobičajene pomoćne tvari za predmetni farmaceutski oblik, sastav je temeljen na sastavu referentnog lijeka s određenim varijacijama radi postizanja robusnosti formulacije. Potvrđena je kompatibilnost pomoćnih tvari s djelatnom tvari.

Razvoj formulacije kao i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Ispitivanjem bioekvivalencije te usporednim profilima oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sorafenib JGL s referentnim lijekom.

Razvoj proizvodnog postupka detaljno je opisan kroz sve faze proizvodnje. Proizvodni postupak se sastoji od koraka prvog miješanja, vlažne granulacije, sušenja granula,

mljevenja/prosijavanja granula, drugog miješanja, prvog komprimiranja, mljevenja dobivenog komprimata i miješanja, lubrikacije, finalnog komprimiranja u tablete i oblaganja tableta. Dostavljeni rezultati validacije proizvodnog postupka u skladu su s postavljenim zahtjevima te se može smatrati da je demonstrirana reproducibilnost procesa. Dostavljeni su odgovarajući podaci o karakterizaciji onečišćenja u lijeku, uključujući odgovarajuće procjene rizika od onečišćenja lijeka elementarnim onečišćenjima i nitrozaminima.

Zahtjevom kakvoće za lijek propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Metode su odgovarajuće opisane i validirane, a priloženi certifikati analize potvrđuju da rezultati odgovaraju priloženom zahtjevu kakvoće lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka koje je provedeno prema priloženom protokolu i u skladu s važećim smjernicama, prihvaćen je rok valjanosti od 24 mjeseca, uz čuvanje na temperaturi do 25°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva sorafeniba su dobro poznata. Budući da je sorafenib 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 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 dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Nexavar 200 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, s tržišta Rumunjske.

Ispitivanje bioekvivalencije jednom dozom natašte u zdravih dobrovoljaca je dostatno obzirom da je referentni lijek oralni farmaceutski oblik s trenutnim oslobađanjem za kojeg je u tekstu sažetka opisa svojstava lijeka navedeno da se uzima natašte. Također, navedeno je u skladu sa *Product-specific bioequivalence guidance* za djelatnu tvar sorafenib.

Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Nexavar 200 mg Film-coated Tablets* s periodom ispiranja od 14 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 126 zdravih ispitanika, od kojih je 115 završilo ispitivanje sukladno protokolu.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 72 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari sorafeniba. 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.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon), N=115:

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Test	56211.256 \pm 29413.4129	--	2314.852 \pm 1134.4948	4.000 (2.33 - 24.00)
Referent	59978.678 \pm 34502.4871	--	2442.165 \pm 1430.6840	4.000 (2.00 - 24.00)
Omjer (90% CI)*	93.75 86.59% - 101.49%	--	95.55 87.92% -103.84%	
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ispitivanog i referentnog lijeka i njegovi 90% CI nalaze se unutar dopuštenih granica od 80.00 – 125.00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima na tašte (*fasting*).

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka u volumenu 900 ml, u tri medija: HCl 0.1N, pH 4.5, pH 6.8 te dodatno u QC mediju (HCl 0.1N + 0.5% SLS) pri definiranoj brzini vrtnje lopatica.

Dostavljeni rezultati podupiru rezultate ispitivanja bioekvivalencije.

Referentni lijek Nexavar ima *orphan market exclusivity* odnosno zaštitu tržišnog natjecanja za indikacije "*Treatment of follicular thyroid cancer*" i "*Treatment of papillary thyroid cancer*" do 27.05.2024., stoga podnositelj zahtjeva nije mogao uključiti navedene indikacije u informacije o lijeku.

Nakon što lijek s *orphan* statusom dobije odobrenje za stavljanje u promet, on ima pravo ekskluziviteta na tržištu Europske unije u trajanju od 10 godina. Unutar navedenog perioda ne može se predati zahtjev, a niti odobriti „sličan“ lijek za jednaku indikaciju.

U prijedlogu teksta sažetka opisa svojstava lijeka predložene su indikacije „*liječenje hepatocelularnog karcinoma*“ i „*liječenje karcinoma bubrežinih stanica*“, za koje postoje orphan designacije, međutim, niti jedan *orphan* lijek s istim indikacijama nema odobrenje za

stavljanje lijeka u promet na tržištu EU, dakle moguće ih je koristiti u dokumentaciji predmetnog lijeka.

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 JGL.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene dvostrukog veznog izvješće koje se sadržajem poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Nexavar 200 mg filmom obložene tablete, a izgledom se poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Spazur 5 i 10 mg filmom obložene tablete, koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Sorafenib JGL odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Nexavar 200 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te usporednim profilima oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sorafenib JGL 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 JGL 200 mg filmom obložene tablete 24. ožujka 2022. godine.