

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete (tikagrelor)

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

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

Što je Tikagrelor PharmaS i za što se koristi?

Tikagrelor PharmaS je generički lijek. To znači da je lijek Tikagrelor PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku *Brilique 90 mg film-coated tablet* 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.

Tikagrelor PharmaS sadrži djelatnu tvar koja se naziva tikagrelor. Pripada skupini lijekova koji se zovu antitrombotici.

Tikagrelor PharmaS, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (još jednim antitrombotičnim lijekom), primjenjuje se samo u odraslih. Bolesniku se ovaj lijek u jačini od 60 mg ili 90 mg propisuje ukoliko je imao srčani udar, a u jačini od 90 mg ukoliko ima nestabilnu anginu (anginu ili bol u prsnom košu koja nije dobro kontrolirana).

Tikagrelor PharmaS smanjuje vjerojatnost drugog srčanog ili moždanog udara ili smrti uslijed bolesti povezane sa srcem ili krvnim žilama.

Kako djeluje Tikagrelor PharmaS?

Tikagrelor PharmaS djeluje na stanice koje se nazivaju krvnim pločicama (ili trombocitima). Ove vrlo male krvne stanice pomažu u zaustavljanju krvarenja tako što se nakupljaju kako bi začepile sitne rupe na krvnim žilama koje su oštećene ili porezane.

Međutim, krvne pločice također mogu stvoriti krvne ugruške u oboljelim krvnim žilama srca ili mozga. To može biti vrlo opasno iz sljedećih razloga:

- ugrušak može zaustaviti dotok krvi u potpunosti; što može uzrokovati srčani udar (infarkt miokarda) ili moždani udar, ili
- ugrušak može djelomično blokirati krvne žile do srca; što smanjuje protok krvi prema srcu i može izazvati prolaznu bol u prsnom košu (koja se naziva „nestabilna angina“).

Tikagrelor PharmaS pomaže u sprječavanju nakupljanja krvnih pločica. Ovo smanjuje mogućnost stvaranja krvnog ugruška koji može smanjiti protok krvi.

Kako se primjenjuje Tikagrelor PharmaS?

Liječnik će odrediti dozu za svakog bolesnika.

Ukoliko je bolesniku propisan lijek u jačini od 60 mg za srčani udar, koji se dogodio prije više od godinu dana uobičajena doza lijeka će biti 60 mg dva puta na dan. Lijek je potrebno uzeti otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

Ukoliko je bolesniku propisan lijek u jačini od 90 mg za srčani udar ili za nestabilnu anginu (anginu ili bol u prsnom košu koja nije dobro kontrolirana), početna doza lijeka biti će dvije tablete u isto vrijeme (udarna doza od 180 mg) koju će bolesnik obično primiti u bolnici.

Nakon početne doze uobičajena je doza jedna tableta od 90 mg dvaput na dan kroz najviše 12 mjeseci, osim ako liječnik ne propiše drugačije. Lijek je potrebno uzeti otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

Tableta se može uzimati sa ili bez hrane, a ukoliko bolesnik ima problem s gutanjem tablete može ju zdrobiti i pomiješati sa vodom na način propisan u tekstu upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Tikagrelor PharmaS?

Budući da je Tikagrelor PharmaS generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka u jačini od 90 mg te referentnog lijeka *Brilique 90 mg film-coated tablets*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Tikagrelor PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Tikagrelor PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Tikagrelor PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Brilique 90 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Tikagrelor PharmaS 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 Tikagrelor PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Tikagrelor PharmaS 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 Tikagrelor PharmaS, 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 Tikagrelor PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete i Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. veljače 2022. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Tikagrelor PharmaS, 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 veljači 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete
Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete

(tikagrelor)

Datum: Veljača 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 lijekova Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete i Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., RH, dana 16. veljače 2022. godine.

Tikagrelor PharmaS, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika s:

- akutnim koronarnim sindromima (ACS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja.

Tikagrelor sprječava agregaciju trombocita a budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, pokazalo se da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete i Tikagrelor PharmaS 90 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 *Brilique film-coated tablet*, nositelja odobrenja *Astra Zeneca AB*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2010. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

Jedna Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.

Tikagrelor PharmaS filmom obložene tablete dostupne su u PVC/PVDC//Al blisterima, u kutiji.

Kutija sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri obje jačine tableta su manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev škroboglikolat, vrsta A, hipromeloza (E464) i magnezijev stearat (E470b).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete od 60 mg su hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete od 90 mg su hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, žuti željezov oksid (E172) i talk.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar tikagrelor opisana je u Europskoj farmakopeji.

Tikagrelor je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak gotovo netopljiv u vodi ali lako topljiv u metanolu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura te je HALMED-u dostavljen ASMF 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 proizvođača lijeka za tikagrelor postavljen je u skladu s zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari (enantiomerno i diastereoizomerna onečišćenja) i važećom Ph. Eur. monografijom (sukladno CHMP/QWP/227/02 Rev 4, kao i CPMP/ICH367/96), uz dodatno propisan parametar za veličinu čestica.

Dostavljeni su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari. Validacije analitičkih metoda za ispitivanje djelatne tvari su ocijenjene odgovarajućim u skladu sa zahtjevima ICH smjernica.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija tikagrelora. Rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na tri serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja djelatne tvari od 24 mjeseca (za mikroniziranu djelatnu tvar).

II.3 Lijek

Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete, s utisnutom oznakom „60“ s jedne strane i bez oznaka s druge strane, promjera približno 8 mm.

Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, žute tablete, s utisnutom oznakom „90“ s jedne strane i bez oznaka s druge strane, promjera približno 9 mm.

Predmetni lijek je filmom obložena tableta s neposrednim oslobađanjem koji je razvijen u dvije jačine. Sastav film tableta za jačine 60 mg i 90 mg je međusobno proporcionalan obzirom na udio djelatne tvari i pojedine pomoćne tvari u pojedinoj jačini lijeka. Udio djelatne tvari je u obje jačine 30%. Tablete se razlikuju po sastavu nefunkcionalne film ovojnice.

U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik. Tablete se međusobno razlikuju u boji film ovojnice i utisnutim oznakama.

Jedna BE studija je provedena (u stanju natašte) s najvećom jačinom tablete (90 mg) te je *in vivo* potvrđena sličnost s odabranim referentnim lijekom. Budući je formulacija jačine 60 mg proporcionalna s jačinom 90 mg te da su zadovoljeni uvjeti sukladno odgovarajućoj BE smjernici (lijek proizveden istom tehnologijom, na istoj opremi a sastav je isti i proporcionalan s jačinom 90 mg), za navedenu jačinu zatraženo je izuzeće ispitivanja bioekvivalencije.

Priloženi su usporedni profili oslobađanja serije ispitivanog lijeka jačine 90 mg (BE serija) s odgovarajućom jačinom referentnog lijeka (BE serija). Profili su dobiveni u *in vitro* uvjetima ispitivanja koji su odgovarajuće opisani u dokumentaciji.

Usporedba profila oslobađanja između BE serije testnog lijeka jačine 90 mg i referentnog lijeka potvrđuje sličnost u dva medija računanjem f_2 faktora.

Proizvodni postupak je vlažna granulacija koja se sastoji od koraka pripreme intragranularnih sastojaka, dodavanja veziva, vlažne granulacije, sušenja i prosijavanja, pripreme ekstragranularnih pomoćnih tvari uz lubrikaciju, spajanja u zajedničku smjesu, tabletiranja, oblaganja film ovojnicom. Budući da ima više od 2% djelatne tvari u lijeku, zaključeno je da se radi o standardnom postupku proizvodnje.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan.

Pomoćne tvari su Ph. Eur. kakvoće i dobro poznate u farmaceutskoj proizvodnji i ne predstavljaju TSE/BSE rizik (magnezijev stearat biljnog porijekla). Za suhe smjese koje se koriste za pripremu film ovojnice su postavljeni interni zahtjevi kakvoće.

Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik, u skladu s Ph. Eur. i Q6A. Zahtjev kakvoće lijeka ocijenjen je kao prihvatljiv.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i validirane.

Dostavljeni rezultati analize za serije obje jačine lijeka ispitane prema zahtjevu kakvoće su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Dostavljeni su podaci o provedenom ispitivanju stabilnosti na po 3 serije lijeka obje jačine lijeka. Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem priloženih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Tikagrelor PharmaS je generički lijek referentnog lijeka *Brilique film-coated tablet* 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 tikagrelora, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Podnositelj zahtjeva priložio je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između lijeka Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka *Brilique 90 mg film-coated tablet*.

Obzirom da se zahtjev tiče oblika s trenutnim oslobađanjem (filmom obložena tableta) te se prema sažetku opisa svojstava referentnog lijeka lijek primjenjuje neovisno o hrani, ispitivanje jedne doze u uvjetima natašte je prihvatljivo te sukladno smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/ 1401/98 Rev.1/Corr*, kao i *product-specific* smjernici za tikagrelor - *Ticagrelor product-specific bioequivalence guidance (EMA/CHMP/177281/ 2016)*.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 60 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici "*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio *biowaiver* obzirom da:

- su obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- je kvalitativni sastav različitih jačina lijeka isti
- je sastav obje jačine lijeka kvantitativno proporcionalan
- provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari

Sukladno dostavljenoj dokumentaciji, uvjeti za *biowaiver* zahtjev su ispunjeni i u skladu su sa smjernicom.

Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Tikagrelor PharmaS 90 mg te referentnog lijeka *Brilique 90 mg film-coated tablet*

Standardno križno ispitivanje s dva tretmana i dvije sekvence (2x2) u odraslih zdravih ispitanika primjenom jedne doze lijeka natašte. Period ispiranja (*wash-out*) između dva perioda ispitivanja trajao je 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. U uzorcima krvi određivana je koncentracija tikagrelora.

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 za tikagrelor, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon; N=47:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Test	6652.044±1869.804	6925.808±2054.559	810.652±213.062	3.000 (1.000, 5.000)
Referent	6285.110±1823.141	6528.725±1993.398	744.812±221.527	2.250 (1.250, 4.500)
Omjer (90% CI)*	106,40% (101,79% – 111,23%)		110,21% (103,93% – 116,86%)	
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}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefimirani interval pouzdanosti 80,00 – 125,00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari za usporedbu dvaju jačina ispitivanog lijeka.

U podacima o ispitivanjima usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz više i niže jačine lijeka navedeni su uvjeti u kojima je provedeno ispitivanje (medij, volumen medija, aparatura, brzina vrtnje itd.), koji su u skladu sa smjernicom te je time *biowaiver* opravdan.

Također, dostavljeni su rezultati za usporedbu sličnosti profila ispitivanog i referentnog 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 Tikagrelor PharmaS.

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 Brilique 60 mg i 90 mg filmom obložene tablete, a izgledom se poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Ropinirol PharmaS 2 mg, 4 mg i 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem, koji su prethodno prihvaćeni u RH.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete i Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Brilique 90 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obloženih tableta te tableta referentnog lijeka iste jačine potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Tikagrelor PharmaS s referentnim lijekom.

Za jačinu od 60 mg zatražen je i prihvaćen *biowaiver*, obzirom da su zahtjev ispunjeni.

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 lijekova Tikagrelor PharmaS 60 mg filmom obložene tablete i Tikagrelor PharmaS 90 mg filmom obložene tablete 16. veljače 2022. godine.