

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Vigifinil 100 mg tablete (modafinil)

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

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

Što je Vigifinil i za što se koristi?

Vigifinil je lijek koji sadrži djelatnu tvar modafinil. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju psihoanaleptici, centralno djelujući simpatomimetici.

Vigifinil je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Provigil 100 mg tablets* proizvođača Teva Pharma B.V., Irska. 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.

Lijek koriste odrasli koji pate od narkolepsije kako bi im pomogao da ostanu budni. Narkolepsija je stanje koje uzrokuje prekomjernu dnevnu pospanost i sklonost nenadanom utonuću u san u neprikladnim situacijama (napadaji spavanja).

Kako djeluje Vigifinil?

Vigifinil potiče budnost, ali mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen.

Kako se primjenjuje Vigifinil?

Uobičajena doza lijeka kod odraslih je 200 mg na dan. Ova doza se može uzeti jednom dnevno (ujutro) ili podijeljena u dvije doze na dan (100 mg ujutro i 100 mg u podne).

Uobičajena doza lijeka kod starijih osoba (iznad 65 godina starosti) te kod odraslih osoba s teškim problemima s bubrezima i jetrom je 100 mg na dan.

Ukoliko procijeni da je potrebno, liječnik može predložiti povećanje doze lijeka do najviše 400 mg/dan.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Vigifinil?

Budući da je Vigifinil generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

referentnim lijekom *Provigil 200 mg tablets*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Vigifinil?

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

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

Potrebno je prestati uzimati lijek Vigifinil i obratiti se liječniku ukoliko bolesnik:

- iznenada osjeti poteškoća s disanjem ili piskanje pri disanju ili mu počnu oticati lice, usta ili grlo.
- primijeti kožni osip ili svrbež (posebno ako je na cijelom tijelu). Teški osipi mogu uzrokovati stvaranje mjehura i ljuštenje kože, čireve u ustima, očima, nosu ili genitalijama. Moguća je pojava povišene tjelesne temperature (vrućice) i abnormalni rezultati krvnih testova.
- osjeti promjene u duševnom zdravlju i općem blagostanju. Znakovi mogu uključivati:
 - promjene raspoloženja ili neuobičajeno razmišljanje,
 - agresiju ili neprijateljstvo,
 - zaboravljivost ili smetenost,
 - osjećaj ekstremne sreće,
 - pretjeranu uzbuđenost ili hiperaktivnost,
 - tjeskobu ili nervozu,
 - depresiju, misli ili ponašanje vezano uz samoubojstvo,
 - uznemirenost ili psihozu (gubitak kontakta sa stvarnošću što može uključivati deluzije ili osjećanje stvari koje nisu stvarne), osjećaj odvojenosti ili tuposti, ili poremećaj osobnosti.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- Glavobolja

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

- Omaglica.
- Pospanost, prekomjerni umor ili poteškoće spavanja (nesanica).
- Osjećaj ubrzanih otkucaja srca
- Bol u prsima.
- Navale crvenila uz osjećaj vrućine.
- Suha usta.
- Gubitak apetita, mučnina, bol u trbuhu, loša probava, proljev ili zatvor.
- Slabost. Utrnulost ili trnci u rukama ili stopalima.
- Zamućen vid.
- Abnormalni rezultati krvnih testova koji pokazuju kako radi jetra (povišeni jetreni enzimi).
- Razdražljivost.

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

- Bol u leđima, bol u vratu, bol u mišićima, mišićna slabost, grčevi u nogama, bol u zglobovima, trzanje mišića ili nevoljno drhtanje.
- Vrtoglavica (osjećaj vrtnje).
- Poteškoće u nesmetanom pomicanju mišića ili drugi problemi s pokretima, mišićna napetost,
- problemi s koordinacijom.
- Simptomi peludne groznice uključujući svrbež/curenje nosa ili suzne oči.
- Pojačan kašalj, astma ili kratkoća daha.
- Kožni osip, akne ili svrbež kože.
- Znojenje.
- Promjene krvnog tlaka (visok ili nizak), promjene u praćenju srčane funkcije (EKG), nepravilni ili neuobičajeno spori otkucaji srca.
- Poteškoće s gutanjem, natečen jezik ili čirevi u ustima.
- Povećana količina plinova u crijevima (vjetrovi), refluks (vraćanje tekućine iz želuca)
- Pojačani apetit, promjene tjelesne težine, žeđ ili poremećaji okusa
- Povraćanje.
- Migrena.
- Problemi s govorom.
- Dijabetes s povišenim šećerom u krvi.
- Visok kolesterol u krvi.
- Natečene ruke i stopala.
- Poremećen san ili abnormalni snovi.
- Gubitak spolnog nagona.
- Krvarenje iz nosa, grlobolja ili upala nosnih puteva (sinusitis).
- Poremećaj vida ili suhe oči.
- Promjene mokraće ili češće mokrenje.
- Poremećaj menstruacije.
- Poremećaj vrijednosti krvnih testova koji pokazuju promijenjen broj bijelih krvnih stanica.
- Nemir s pojačanim kretnjama tijela.

Na koji način je lijek Vigifinil odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Vigifinil odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Provigil*. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Vigifinil 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 učinkovita primjena lijeka Vigifinil?

Kako bi se osiguralo da se Vigifinil 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 za Vigifinil, 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 Vigifinil

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Vigifinil 100 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 6. listopada 2016. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Vigifinil, 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 listopadu 2016.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Vigifinil 100 mg tablete
(modafinil)**

Datum: Listopad 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 lijeka Vigifinil 100 mg tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 6. listopada 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih za liječenje prekomjerne pospanosti udružene s narkolepsijom sa ili bez katapleksije.

Prekomjerna pospanost je definirana kao poteškoća u održavanju budnosti i kao povećana vjerojatnost utonuća u san u neprikladnim situacijama

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

Lijek pripada skupini psihoanaleptici.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Vigifinil 100 mg 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 referentnog lijeka *Provigil* nositelja odobrenja Teva Pharma B.V., odobrenog 1998. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna tableta sadrži 100 mg modafinila.

Vigifinil su bijele do gotovo bijele tablete oblika kapsule veličine 12,65 mm x 5,55 mm s oznakom „100“.

Tablete su pakirane u neprozirne PVC/PVDC//Al blistere ili neprozirne PVC/PE/PCTFE//Al blistere, dok su blisteri pakirani u kutiju. Svaka kutija sadrži 30, 50, 60, 90 ili 100 tableta. Pomoćne tvari u tableti su laktoza hidrat, krospovidon (E1202), bezvodna laktoza, povidon (E1201), natrijev stearilfumarat, bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), talk (E553b).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je modafinil i opisana je u Europskoj farmakopeji.

Modafinil je bijeli do gotovo bijeli kristaličan prašak, gotovo netopljiv u vodi, teško topljiv u metanolu te vrlo teško topljiv u etanolu.

Za djelatnu tvar modafinil 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.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar modafinil je odgovarajući i u svim parametrima u skladu s monografijom Ph. Eur. za modafinil uz dodatna ispitivanja proizvođača.

Priloženi su odgovarajući rezultati analize za jednu seriju djelatne tvari koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće. Za podatke o stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP prema kojem je definiran period retestiranja od 5 godina.

II.3 Lijek

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku *Provigil* proizvođača Teva Pharma B.V. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije.

Istraživanje i razvoj započeti su s formulacijom za dozu od 100 mg, a nastavljeni na proporcionalnoj formulaciji u dozi od 200 mg s kojom je i provedena studija bioekvivalencije. Za tablete od 100 mg priloženi su usporedni profili oslobađanja. Zadovoljeni su svi uvjeti za biowaiver za dodatnu dozu u skladu sa smjernicom EMEA CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 Corr** *Guideline on the investigation of Bioequivalence*.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka s istim parametrima ispitivanja i dozvoljenim granicama odstupanja. 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 na dvije proizvodne serije tableta. Rezultati ispitivanja su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i pokazuju ujednačenu kvalitetu lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata odobren je rok valjanosti lijeka od 2 godine. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti u skladu s ICH smjernicom Q1B te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svijetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Vigifinil je generički lijek referentnog lijeka *Provigil* 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 Vigifinil 100 mg tablete u promet dostavljeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije. S obzirom na to da je riječ o lijeku s trenutnim oslobađanjem, jedno ispitivanje bioekvivalencije provedeno u uvjetima „natašte“ smatra se dostatnim prema EMA smjernici *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***. Studija je provedena na jačini lijeka od 200 mg te su zadovoljeni svi preduvjeti za izuzeće provođenja ispitivanja bioekvivalencije za jačinu 100 mg. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Vigifinil uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Provigil*, nositelja odobrenja Teva Pharma B.V., Irska.

Provedeno je komparativno križno ispitivanje biorasploživosti modafinila primjenom jedne doze od 200 mg ispitivanog lijeka i referentnog lijeka u 28 zdravih dobrovoljaca, natašte. Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi, ukupno 19 puta do 48 sati nakon primjene lijeka. Periodi ispiranja (*wash-out*) između perioda ispitivanja trajali su 7 dana. Analitička metoda je odgovarajuće validirana. 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} µg/ml/h	AUC _{0-∞} µg/ml/h	C _{max} µg/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	48.76±12.10	53.94±15.06	3.743±0.60	2.30±0.98
Referentni lijek	47.20±11.15	51.68±13.74	3.918±0.59	2.05±0.95
*Omjer (90% CI)	103.01 (99.70-106.43)	-	95.37 (91.62-99.26)	-
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.				

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se ispitivani lijek u dozi od 200 mg smatra bioekvivalentan referentnom lijeku *Provigil*.

Rezultati dostavljenog ispitivanja s formulacijom modafinil 200 mg mogu se ekstrapolirati na jačinu od 100 mg, sukladno uvjetima u EU Smjernici za ispitivanja bioekvivalencije *CPMP/EWP/QWP1401/98 Rev. 1/Corr.**,

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 Vigifinil.

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 *Modafinil 100 mg i 200 mg tablets*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Vigifinil odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Provigil 100 mg tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka (na tabletama u dozi od 200 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja potvrđena je bioekvivalencija lijeka Vigifinil s referentnim lijekom *Provigil*.

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 lijeka Vigifinil 100 mg tablete 6. listopada 2016. godine.