

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici (kalcijev polistirensulfonat)

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

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

Što je Xaviox i za što se koristi?

Xaviox je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar kalcijev polistirensulfonat dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Xaviox se koristi u odraslih bolesnika za liječenje „hiperkalijemije“, kada u krvi ima previše kalija, u bolesnika koji imaju oštećenu funkciju bubrega.

Kako djeluje Xaviox?

Xaviox sadrži djelatnu tvar koja se zove kalcijev polistirensulfonat, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju „ionsko izmjenjivačke smole“. Djeluje tako što veže kalij u crijevu bolesnika te se eliminira stolicom iz organizma. Time se sprječava ulazak kalija u krvotok i snižava se razina kalija u krvi.

Kako se primjenjuje Xaviox?

Lijek se uzima kroz usta.

Suspenziju je potrebno pripremiti neposredno prije primjene.

Prašak je potrebno pomiješati s malom količinom vode i dobro promiješati. Prašak se ne otapa, već stvara suspenziju. Ako prašak ostane u čaši nakon pijenja, potrebno je dodati još vode, promiješati i odmah popiti.

Pri uzimanju lijeka važno je biti u uspravnom položaju te paziti da se ne udahne prašak.

Djelatna tvar lijeka Xaviox može se vezati za druge lijekove koje bolesnik uzima kroz usta što bi moglo prouzročiti smanjenje njihove apsorpcije i učinkovitosti. Stoga se preporučuje uzimanje lijeka Xaviox odvojeno od ostalih lijekova koji se uzimaju kroz usta.

Uobičajena doza je 15 g praška (sadržaj jedne vrećice) tri ili četiri puta dnevno. Točnu dozu za pojedinog bolesnika će odrediti liječnik ovisno o rezultatima krvnih testova.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Xaviox?

Budući da je kalcijev polistirensulfonat dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba u vezanju kalija je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene kalcijevog polistirensulfonata.

Koje su moguće nuspojave lijeka Xaviox?

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

Nuspojave koje se mogu javiti često (u manje od 1 na 10 osoba) su niske razine kalija u krvi (bolesnik može osjećati simptome poput umora, zbunjenosti, slabosti mišića, grčeva ili promjena srčanog ritma), visoke razine kalcija u krvi, niske razine magnezija u krvi, mučnina, povraćanje i zatvor.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Xaviox odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže kalcijev polistirensulfonat te terapijski usporedivih lijekova koji sadrže natrijev polistirensulfonat. Opseg postojeće znanstvene literature, kao i široka primjena dokazuje da kalcijev polistirensulfonat ima status djelatne tvari s dobro utvrđenom primjenom.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Xaviox odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Xaviox veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Xaviox?

Kako bi se osiguralo da se Xaviox 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 Xaviox, 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 Xaviox

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici u promet u Republici Hrvatskoj dano je 03. rujna 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Xaviox, 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 rujnu 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici
(kalcijev polistirensulfonat)**

Datum: Rujan 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 Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 03. rujna 2021. godine.

Xaviox je ionsko izmjenjivačka smola koja se koristi u liječenju hiperkalijemije (>5.0 mmol/l) u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću.

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu u odraslih bolesnika.

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

Kalcijev polistirensulfonat je ionsko izmjenjivačka smola koja otpušta kalcij u crijeva i veže kalij. Takva izmijenjena smola se eliminira stolicom iz organizma.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Xaviox je prašak za oralnu suspenziju pakiran u papirnatu / polietilensku / aluminijsku / polietilensku vrećicu.

Jedna vrećica s 15 grama praška sadrži 14,96 g kalcijevog polistirensulfonata. Vrećice su pakirane u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 26 vrećica.

Osim djelatne tvari, lijek kao pomoćnu tvar sadrži aromu vanilije (sadrži natrijev benzoat E 211).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar kalcijev polistirensulfonat opisana je u Britanskoj Farmakopeji (BP). U Ph. Eur. nije objavljena monografija za kalcijev polistirensulfonat, no dostupna je monografija za natrijev polistirensulfonat (Ph. Eur. 01/2018:1909).

Kalcijev polistirensulfonat je krem do svijetlosmeđi prašak, gotovo netopljiv u vodi, etanolu (96%-tnom) i metilenkloridu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. 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.

Dostavljen je zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za kalcijev polistirensulfonat koji je u skladu s važećom BP monografijom. Propisana je veličina čestica također u skladu s BP. Ispitivanje mikrobiološke čistoće propisano je u skladu s Ph. Eur. te je dostavljen opis metode s podacima o validaciji.

Priloženi su certifikati analize za tri serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 60 mjeseci.

II.3 Lijek

Xaviox je raspoloživ u jednodoznim vrećicama sa zlatnim ili smeđim finim praškom za oralnu suspenziju.

Uzimajući u obzir da je preporučena doza visoka i da nije moguće napraviti tabletu ili kapsulu koja omogućuje pravilnu primjenu 15 g kalcijevog polistiren sulfonata, razvoj formulacije bio je usmjeren na dobivanje praška za oralnu primjenu nakon otapanja u vodi. Iz tog razloga odabran je farmaceutski oblik prašak za suspenziju.

Svaki gram djelatne tvari ima kapacitet za izmjenu 1,19-2,0 mmol kalija. Lijek sadrži samo jednu pomoćnu tvar, aromu vanilije (sadrži natrijev benzoat) koja je prihvatljiva za farmaceutski oblik i primjenu te odgovara Uredbi EC 1334/2008.

S obzirom da je većina masenog udjela u formulaciji djelatna tvar, proizvođač proizvodi lijek standardnim postupkom proizvodnje, odnosno izravnim miješanjem kojem prethodi prosijavanje, a slijedi miješanje i pakiranje.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan, navedeni su procesni parametri i oprema. Provedena je validacija postupka proizvodnje na tri serije proizvodne veličine za fazu miješanja i na tri serije proizvodne veličine za fazu pakiranja.

Temeljem priloženih podataka zaključeno je da je postupak proizvodnje lijeka validiran.

Dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće lijeka za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrži odgovarajuća ispitivanja za farmaceutski oblik prašak za suspenziju. Identifikacija djelatne tvari se sastoji od IR identifikacije polistirena i identifikacije kalcija kemijskom reakcijom/stvaranjem taloga. Korištene analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su rezultati analize 3 serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće te nisu zamijećeni trendovi rezultata. Prema dostavljenim podacima zaključeno je da je lijek stabilan te je prihvaćen predloženi rok valjanosti od 5 godina bez posebnih uvjeta čuvanja.

Proizvođač je obrazložio da ispitivanje fotostabilnosti nije provedeno s obzirom na stabilnost lijeka i na činjenicu da se lijek pakira u neprozirne vrećice.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Xaviox je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Nisu dostavljene nove nekliničke studije. Lijekovi koji sadrže kalcijev polistirensulfonat primjenjuju se za liječenje hiperkalijemije nekoliko desetljeća.

III.2 Farmakologija

Farmakološka svojstva kalcijevog polistirensulfonata prikazana su oskudnim, uglavnom kliničkim literaturnim podacima, s opisom *in vitro* i *in vivo* učinka djelatne tvari.

Opseg primarne farmakologije temelji se na kliničkim podacima, međutim odsustvo nekliničkih podataka uvelike je nadjačano kliničkim iskustvom te je zaključeno da farmakološki dio dokumentacije podupire predloženu zakonsku osnovu i ocjenjuje se prihvatljivim.

III.3 Farmakokinetika

Kalcijev polistirensulfonat je netopiv u vodi, a visoka molekularna masa omogućuje da se ne apsorbira u probavnom sustavu (McLean et al., 1993) te stoga nema sistemsku bioraspoloživost. Učinak lijeka je spor, potrebno je oko 2 sata da bi smola stigla do kolona, glavnog mjesta djelovanja. Djeluje kontinuirano do 2-3 dana nakon prestanka terapije (Fronhert et al., 1968). Nepromijenjena smola izlučuje se fecesom.

III.4 Toksikologija

Obzirom da se kalcijev polistirensulfat ne apsorbira ni metabolizira te da je distribucija ograničena na gastrointestinalni trakt, sistemski toksičnost lijeka se ne očekuje.

Genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja. Literaturni podaci dugogodišnje kliničke primjene ne upućuju na genotoksični potencijal kalcijevog polistirensulfata.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja. Literaturni podaci dugogodišnje kliničke primjene ne upućuju na kancerogeni potencijal kalcijevog polistirensulfata.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ekspertnom nekliničkom izvješću je navedeno da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama nisu provedena, a podataka o uporabi lijeka u trudnica i dojilja nema (FDA kategorija rizika C). Vezano uz navedeno, lijek se u trudnoći i tijekom dojenja ne preporučuje, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod/dojenče.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljena je procjena rizika za okoliš koja je napravljena prema *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr2)*: i prema REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) uredbi.

Temeljem dostavljenih podataka zaključeno je da za djelatnu tvar nema relevantnih literaturnih podataka temeljem kojih bi se mogla provesti potpuna procjena rizika koju djelatna tvar predstavlja za okoliš.

Iako je riječ o djelatnoj tvari koja se prvi puta odobrava u Republici Hrvatskoj, potrebno je uzeti u obzir da je ta djelatna tvar u kliničkoj primjeni više od 50 godina i da se koristi za specifičnu indikaciju u ograničenoj populaciji.

Podnositelj zahtjeva je priložio podatke o PEC (*Predicted Environmental Concentration*) vrijednostima izračunatim temeljem stvarnih marketinških podataka za razdoblje od 2010. do 2015. za RH, kao i za 24 druge zemlje. PEC vrijednosti u RH i svim ostalim zemljama bile su ispod granice akcije od 0,01 µg/l te je zaključeno da daljnja ispitivanja nije potrebno provesti. Podaci o godišnjoj potrošnji kalcijevog polistirensulfonata u periodu od 2010. do 2015. godine u RH (i dr. zemljama) ne ukazuju na trend rasta potrošnje te je zaključeno da se povećana potrošnja i povećana izloženost okoliša ne očekuju.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, nisu provedena nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Klinička dokumentacija u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Kalcijev polistirensulfonat se ne apsorbira u probavnom sustavu te stoga nema sistemsku (farmakokinetiku) bioraspoloživost. Kako smola prolazi kroz crijeva vodikovi kationi se zamjenjuju onim kationima (uključujući i ione kalija) koji su u većoj koncentraciji te se na kraju smola u potpunosti izluči fecesom s kalijevim ionima.

IV.3 Farmakodinamika

Nakon oralne primjene u kiseloj sredini u želucu iz smole se otpušta kalcij u zamjenu za vodikove ione. Kako smola prolazi kroz crijeva vodikovi kationi se zamjenjuju onim kationima koji su u većoj koncentraciji te se na kraju smola u potpunosti izluči fecesom s kalijevim ionima. S obzirom na relativno visoku koncentraciju kalija prisutnog u debelom crijevu izmjena u smoli se događa najviše na tom mjestu. Na taj način se smanjuje i koncentracija kalija u serumu.

IV.4 Klinička djelotvornost

Xaviox je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe te se dokumentacija kojom se dokazuje njegova djelotvornost temelji na literaturnim podacima. Nisu dostavljena nova klinička ispitivanja. Lijekovi koji sadrže kalcijev polistirensulfonat primjenjuju se za liječenje hiperkalijemije nekoliko desetljeća.

Klinički podaci pokazuju usporedivu terapijsku djelotvornost izmjenjivačke smole kalcijevog polistirensulfonata s izmjenjivačkom smolom natrijevog polistirensulfonata čija je primjena u istoj indikaciji opširno opisana u znanstvenoj literaturi.

S obzirom na navedeno, dokazana je učinkovita primjena lijeka Xaviox u liječenju hiperkalijemije (>5.0 mmol/l) u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću.

IV.5 Klinička sigurnost

Kalcijev polistirensulfonat desetljećima je u kliničkoj uporabi diljem svijeta. Klinički podaci ukazuju na povoljan sigurnosni profil oralno primijenjenog kalcijevog polistirensulfonata. Budući ionsko izmjenjivačke smole nisu potpuno selektivne za kalij, tijekom liječenja ovisno o koncentraciji mogu se zamijeniti i drugi kationi. Stoga je u bolesnika liječenih kalcijevim polistirensulfonatom potrebno redovito pratiti razinu elektrolita kako bi se spriječio mogući disbalans.

IV.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.

IV.7 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 Xaviox.

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, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci. Odnos koristi i rizika primjene lijeka Xaviox ocijenjen je pozitivnim u odobrenim indikacijama.

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 Xaviox 14,96 g prašak za oralnu suspenziju u vrećici 03. rujna 2021. godine.