

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ximon 60 mg obložene tablete (piridostigminijev bromid)

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

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

Što je Ximon i za što se koristi?

Ximon je generički lijek. To znači da je Ximon esencijalno sličan referentnom lijeku *Mestinon 60 mg 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.

Ximon sadrži djelatnu tvar piridostigminijev bromid koja pripada skupini inhibitora kolinesteraze. Lijek se koristi za liječenje miastenije gravis.

Kako djeluje Ximon?

Piridostigminijev bromid inhibira razgradnju acetilkolina, prirodnog prijenosnika živčanih impulsa u mišiće. To povećava učinak acetilkolina i rezultira poboljšanom mišićnom snagom u bolesnika s abnormalnom mišićnom slabosti (miastenijom gravis).

Kako se primjenjuje Ximon?

Lijek je potrebno uzeti točno onako kako je propisao liječnik. Doza lijeka se mora odrediti individualno na temelju težine bolesti, dobi, i odgovora na liječenje.

Preporučena doza u odraslih bolesnika je 30-180 mg dva do četiri puta dnevno (što odgovara 120 do 1200 mg piridostigminijeva bromida na dan), ali liječnik može propisati i veće doze. Pojedinačna doza ne smije biti veća od 180 mg ili manja od 60 mg.

Tabletu je potrebno popiti sa vodom (pola do jedna čaša vode).

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ximon?

Budući da je Ximon generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku *Mestinon*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Ximon?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Ximon odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ximon odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Mestinon*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Ximon veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i 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 Ximon?

Kako bi se osiguralo da se Ximon 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 Ximon, 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 Ximon

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ximon 60 mg obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. svibnja 2023. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Ximon, 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 lipnju 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Ximon 60 mg obložene tablete
(piridostigminijev bromid)**

Datum: Lipanj 2023.

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 Ximon 60 mg obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 31. svibnja 2023. godine.

Ovaj lijek je indiciran za liječenje miastenije gravis u odraslih, adolescenata i djece.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja kao i važne informacije o populacijama u kojih je utvrđena djelotvornost lijeka dani su u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku je piridostigmin koji je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, enzima koji metabolizira i inaktivira acetilkolin.

Stoga on povećava koncentraciju acetilkolina na mišićno-živčanom spoju skeletnog mišića. Piridostigmin slabi nedepolarizirajuće i povećava učinak depolarizirajućih mišićnih relaksansa.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ximon 60 mg obložene tablete 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 *Mestinon 60 mg coated tablet*, nositelja odobrenja Viatrix OY, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1968. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Ximon su obložene tablete koje sadrže 60 mg piridostigminijeva bromida. Pakirane su u plastičnu bijelu neprozirnu bočicu (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Pakiranje sadrži 150 obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su prethodno geliran škrob, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, povidon, laktoza hidrat, magnezijev stearat i talk.

Ovojnica tablete sadrži saharozu, talk, hipromelozu, makrogol, trigliceride (srednje duljine lanca), glicerolmonostearat, polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, žuti (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar piridostigminijev bromid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Piridostigminijev bromid je bijeli ili gotovo bijeli kristalični prašak koji se otapa ili pretvara u tekućinu primanjem vlage iz zraka, vrlo lako topljiv u vodi i etanolu (96%-tnom).

Za djelatnu tvar piridostigminijev bromid korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari. 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.

Dostavljeni zahtjev kakvoće u skladu je sa Ph. Eur. monografijom za piridostigminijev bromid i Ph. Eur. Ovjernicom.

Dostavljeni su odgovarajući opisi metoda ispitivanja uz podatke o validaciji metoda.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja proizvođača lijeka za jednu seriju djelatne tvari kao i rezultati proizvođača djelatne tvari za 3 serije djelatne tvari. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće te ukazuju na ujednačenu kakvoću djelatne tvari.

Proizvođač se za stabilnost djelatne tvari poziva na CEP.

II.3 Lijek

Ximon su crvenkasto smeđe, okrugle, bikonveksne, šećerom obložene tablete, promjera približno 9,8 mm i debljine približno 4,5 mm.

Farmaceutski oblik lijeka je obložena tableta s visokim udjelom djelatne tvari (standardni farmaceutski oblik). Lijek u sastavu sadrži uobičajene pomoćne tvari za predmetni farmaceutski oblik, sastav je temeljen na sastavu referentnog lijeka. Razvoj formulacije kao i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Sličnost referentnog i ispitivanog lijeka potvrđena je studijom bioekvivalencije.

Kao potpora BE studiji priloženi su usporedni profili oslobađanja referentnog i predmetnog lijeka u medijima pH 1.2, 4.5 i 6.8 te u QC mediju (voda). Sličnost profila je odgovarajuće demonstrirana u svim ispitanim medijima. Temeljem sličnosti profila tri serije ispitivanog lijeka, također je potvrđena konzistentnost kakvoće ispitivanog lijeka.

Proizvodni postupak je jednostavan, sastoji se od koraka vlažne granulacije, sušenja, miješanja i lubrikacije, komprimiranja te oblaganja tableta. Proizvodni koraci su odgovarajuće opisani.

Validacija proizvodnog postupka provedena je na 3 serije proizvodne veličine. Dostavljenim podacima demonstrirana je reproducibilnost postupka proizvodnje.

Priloženi su odgovarajući podaci za pomoćne tvari. Izuzev smjese za oblaganje, kakvoća svih pomoćnih tvari je u skladu s Ph.Eur. Funkcionalne karakteristike pomoćnih tvari su odgovarajuće obrazložene, u zahtjeve kakvoće pomoćnih tvari uključena su odgovarajuća ispitivanja.

Zahtjevom kakvoće lijeka propisani su odgovarajući parametri za predmetni farmaceutski oblik, zahtjev kakvoće je postavljen u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija lijeka te je utvrđeno da su svi rezultati u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Studija stabilnosti je provedena na 3 serije proizvodne veličine. Fotostabilnost lijeka odgovarajuće je demonstrirana u skladu sa smjernicom ICHQ1B.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz propisane uvjete čuvanja: „Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.“

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva piridostigminijevog bromida su dobro poznata. Budući da je piridostigminijev bromid 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 piridostigminijevog bromida, 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 *Mestinon 60 mg coated tablet*, nositelja odobrenja Viatrix OY, s tržišta Finske.

Jedno ispitivanje bioekvivalencije provedeno natašte u svrhu dokaza sličnosti ispitivanog i referentnog lijeka je dostatno obzirom da se radi o oralnoj formulaciji s trenutnim oslobađanjem. Navedeno je u skladu sa preporukama smjernice CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, paralelno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka natašte, u 40 zdravih muškaraca.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00 i 24.00 sata nakon primjene lijeka.

U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar piridostigminijev bromid. 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 prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{\max} median, N=38):

Tretman	AUC _{0-last} [ng/ml/h]	AUC _{0-inf} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Test	114,771 \pm 36,227	119,587 \pm 36,945	22,350 \pm 8,144	2,05 (0,75 – 5,00)
Referent	109,976 \pm 38,184	115,343 \pm 39,042	22,636 \pm 9,164	1,88 (0,50 – 4,00)
Omjer (90% CI)*	23,77 %	/	22,96 %	/
CV%	105,52 % (96,36 – 115,55)	/	100,03 % (91,62 – 109,21)	/
AUC _{0-last}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-inf}	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			

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-last} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za piridostigminijev bromid nalaze se unutar dopuštenog raspona 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 natašte.

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka (*biobatch*) provedenog u uvjetima koji su u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **.

Usporedni profili oslobađanja su provedeni u tri medija, a rezultati su pokazali slabo otpuštanje piridostigminijeva bromida iz obje formulacije (ispitivani i referentni lijek).

Prema dostavljenim rezultatima usporednih profila oslobađanja, primjenom alternativnih statističkih metoda, pokazano je slično oslobađanje ispitivanog i referentnog lijeka u svim medijima.

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 Ximon.

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 razumljivost 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 Ximon odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Mestinon 60 mg coated tablet* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Ximon tableta i tableta referentnog lijeka te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Ximon 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 Ximon 60 mg obložene tablete 31. svibnja 2023. godine.