

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ebozen 30 mg filmom obložene tablete

Ebozen 60 mg filmom obložene tablete

(edoksaban)

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

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

Što je Ebozen i za što se koristi?

Ebozen je generički lijek. To znači da je Ebozen esencijalno sličan referentnom lijeku Lixiana 30 mg i 60 mg filmom obložene tablete 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.

Ebozen se primjenjuje u odraslih za:

- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u tijelu ako imaju vrstu nepravilnog srčanog ritma koji se zove nevalvularna fibrilacija atrijska i još barem jedan dodatni čimbenik rizika, kao što su zatajenje srca, prethodni moždani udar ili visoki krvni tlak
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i krvnim žilama pluća (plućna embolija) te za sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Kako djeluje Ebozen?

Ebozen sadrži djelatnu tvar edoksaban i pripada skupini lijekova koji se zovu antikoagulansi. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka. Djeluje tako što blokira djelovanje faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

Kako se primjenjuje Ebozen?

Ebozen su filmom obložene tablete, uzimaju se svaki dan, s hranom ili bez nje.

Ako bolesnik ima problema s gutanjem, tableta se možete zdrobiti i izmiješati s vodom ili pireom od jabuka neposredno prije primjene. Ako je potrebno, liječnik može primijeniti zdrobljenu tabletu Ebozena kroz cjevčicu koja se u želudac uvodi kroz nos (nazogastrična sonda) ili kroz cjevčicu uvedenu izravno u želudac (želučana sonda).

Preporučena doza je jedna tableta od 60 mg jedanput na dan.

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 Ebozen?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Ebozen?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Ebozen može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Ebozen odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ebozen odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Lixiana. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Ebozen 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 Ebozen?

Kako bi se osiguralo da se Ebozen 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 Ebozen, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika nastanka krvarenja, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski paket koji čini sažetak opisa svojstava lijeka, vodič za liječnike koji propisuju lijek i kartica s upozorenjima za bolesnika, a njihov cilj je osigurati sigurnu i djelotvornu primjenu Ebozen filmom obloženih tableta.

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 Ebozen

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Ebozen 30 mg filmom obložene tablete i Ebozen 60 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 23. siječnja 2025. godine.

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Za više informacija o liječenju lijekom Ebozen, 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 veljači 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Ebozen 30 mg filmom obložene tablete
Ebozen 60 mg filmom obložene tablete
(edoksaban)**

Datum: Veljača 2025.

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 Ebozen 30 mg filmom obložene tablete i Ebozen 60 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 23. siječnja 2025. godine.

Lijek Ebozen indiciran je za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf) s jednim ili više čimbenika rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerna bolest, pretrpljeni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA).

Ebozen je indiciran za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenciju ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih.

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

Edoksaban je visoko selektivan, izravan i reverzibilan inhibitor FXa, serinske proteaze smještene u konačnom zajedničkom putu koagulacijske kaskade. Edoksaban inhibira slobodni FXa i djelovanje protrombinaze. Inhibicijom FXa u koagulacijskoj kaskadi smanjuje se stvaranje trombina, produljuje vrijeme zgrušavanja i smanjuje rizik od stvaranja tromba.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Ebozen 30 mg filmom obložene tablete i Ebozen 60 mg filmom 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 Lixiana 30 mg; 60 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Daiichi Sankyo Europe GmbH, odobrenog prvi put 2015. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Ebozen 30 mg filmom obložena tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata hidrata).

Jedna Ebozen 60 mg filmom obložena tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata hidrata).

Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su kukuruzni škrob, kukuruzni škrob, prethodno geliran, krospovidon tip A, hidroksipropilceluloza EF i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza E5, makrogol 6000, talk, crveni željezov oksid (E172, samo za jačinu od 30 mg) i žuti željezov oksid (E172, samo za jačinu od 60 mg).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar edoksabantosilat hidrat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Edoksabantosilat hidrat je bijeli do svijetlo žuto-bijeli prašak, ne-higroskopan, teško topljiv u vodi, topljiv u metanolu, vrlo teško topljiv u etanolu (96%) i acetonitrilu, lako topljiv u dimetilsulfoksidu, gotovo netopljiv u etilacetatu.

Za djelatnu tvar edoksabantosilat hidrat korištena je ASMF (engl. *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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar edoksabantosilat hidrat je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka (identifikacija polimorfnog oblika, raspodjela veličine čestica i mikrobiološka kakvoća).

Certifikati analize dostavljeni su za jednu seriju djelatne tvari edoksabantosilat hidrat i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 36 mjeseci.

II.3 Lijek

Ebozen 30 mg filmom obložene tablete su ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera $8,0 \pm 0,5$ mm, s utisnutom oznakom „Z“ na jednoj strani.

Ebozen 60 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera $10,5 \pm 0,5$ mm.

Formulacija lijeka Ebozen razvijena je po uzoru na referentni lijek Lixiana 30 mg i 60 mg filmom obložene tablete. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Studija bioekvivalencije provedena je s tabletama jačine 60 mg u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka Lixiana. Za preostalu jačinu od 30 mg je zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz jačina lijeka od 60 mg i 30 mg. Obzirom da su profili oslobađanja djelatne tvari između jačina 30 mg i 60 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije je prihvaćen.

Proizvodni postupak je vlažna granulacija s vodom te se radi o standardnom postupku proizvodnje koji je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s ICH Q6A smjernicom.

Dostavljeni su rezultati analize za po dvije serije od svake jačine lijeka. Svi rezultati su unutar granica propisanih zahtjevom kakvoće pri puštanju lijeka u promet. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama analitičkih metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama. Ispitivane su po dvije serije od svake jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

Ebozen je generički lijek referentnog lijeka Lixiana 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*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je obrazloženje o neprovođenju ekotoksikoloških ispitivanja s podacima iz javno dostupne literature. Zaključeno je da će lijek Ebozen preuzeti dio potrošnje ostalih lijekova s djelatnom tvari edoksaban na tržištu te da time dolazak predmetnog lijeka na tržište neće rezultirati povećanom izloženosti okoliša edoksabanu i povećanom riziku lijeka za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Ebozen 60 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Lixiana 60 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Daiichi Sankyo Europe GmbH, s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 60 mg, dok je za jačinu lijeka od 30 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake i kvantitativno proporcionalne, edoksaban pokazuje farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 15 mg do 60 mg kod zdravih ispitanika).

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 4 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 14 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 28 zdravih odraslih ispitanika, od koji su 24 ispitanika završila ispitivanje. U farmakokinetičku i statističku analizu uključeni su svi ispitanici koji su završili barem dva perioda, odnosno ukupno 27 ispitanika.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar edoksaban. Nije bilo većih odstupanja od protokola. 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, raspon), N=27

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	1848,99 ($\pm$ 455,26)	1883,60 ($\pm$ 456,72)	270,67 ($\pm$ 97,23)	1,25 (0.50-6.00)
Referentni lijek	1888,39 ($\pm$ 422,98)	1913,93 ($\pm$ 424,81)	271,05 ($\pm$ 95,19)	1,25 (0.50-6.00)
*Omjer (90% CI)	98,12 % (93,78 – 102,67)	98,60 % (94,33 – 103,07)	100,96 % (92,47 – 110,22)	
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu do 72 sata.			
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.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ulazi u predefinirani 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 lijek Ebozen 60 mg filmom obložene tablete i referentni lijek Lixiana 60 mg filmom obložene tablete bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 30 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 60 mg i 30 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

U kiselim uvjetima (pH 1,2 i 4,5) očito je brzo oslobađanje edoksabana iz formulacije (91% nakon 15 minuta), dok je pri pH 6,8 zaključak o sličnosti donesen matematički, temeljem izračuna faktora f₂ (f₂ > 50).

Obzirom da su profili oslobađanja između jačina 30 mg i 60 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 60 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 30 mg.

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 Ebozen.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Ebozen odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Lixiana 30 mg; 60 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Ebozen i referentnog lijeka (jačine 60 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 30 mg i 60 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Ebozen 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 lijekova Ebozen 30 mg filmom obložene tablete i Ebozen 60 mg filmom obložene tablete 23. siječnja 2025. godine.