

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju (treprostinil)

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Treprostinil Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Treprostinil Alpha-Medical i za što se koristi?

Treprostinil Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Treprostinil Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Remodulin otopina za infuziju 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.

Djelatna tvar lijeka Treprostinil Alpha-Medical je treprostinil.

Treprostinil pripada skupini lijekova čije je djelovanje slično prirodno prisutnim prostaciklinima. Prostaciklini su slični hormonima, snižavaju krvni tlak opuštajući krvne žile, proširujući ih te tako omogućuju lakši protok krvi. Prostaciklini također mogu imati utjecaj u sprječavanju zgrušavanja krvi.

Treprostinil Alpha-Medical se koristi u liječenju idiopatske ili obiteljske plućne arterijske hipertenzije (PAH) u bolesnika s umjerenim simptomima. Plućna arterijska hipertenzija je bolest kod koje je krvni tlak u krvnim žilama između srca i pluća toliko visok da uzrokuje nedostatak zraka, omaglicu, umor, nesvjesticu, palpitacije tj. abnormalno lupanje srca, suhi kašalj, bol u prsima i natečenost gležnjeva ili nogu.

Treprostinil Alpha-Medical se u početku primjenjuje kao kontinuirana supkutana (potkožna) infuzija. Neki je bolesnici možda neće moći podnositi zbog bola i otoka na mjestu primjene. Liječnik će odlučiti može li se Treprostinil Alpha-Medical umjesto toga primjenjivati kontinuiranom intravenskom (izravno u venu) infuzijom. Za to će biti potrebno uvesti centralni venski kateter (cijev) koji se obično postavlja u područje vrata, prsa ili prepona.

Kako djeluje Treprostinil Alpha-Medical?

Treprostinil Alpha-Medical snižava krvni tlak u plućnim arterijama, poboljšava protok krvi i smanjuje rad srca. Poboljšani protok krvi vodi do bolje opskrbe tijela kisikom, smanjuje

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

srčano naprezanje, omogućavajući učinkovitiji rad srca. Treprostinil Alpha-Medical poboljšava simptome povezane s PAH te sposobnost vježbanja onih bolesnika koji su ograničeni u pogledu aktivnosti.

Kako se primjenjuje Treprostinil Alpha-Medical?

Treprostinil Alpha-Medical primjenjuje se kontinuiranom infuzijom:

- potkožno, kroz malu cjevčicu (kanilu) koja je uvedena pod kožu na truhu ili bedru bolesnika ili
- intravenski, kroz cijev (kateter) koji je obično postavljen u području vrata, prsa ili prepona.

U oba slučaja, Treprostinil Alpha-Medical se daje kroz kanilu putem prenosive pumpe.

Prije nego bolesnik napusti bolnicu ili kliniku, liječnik će ga uputiti kako pripremiti Treprostinil Alpha-Medical lijek, kao i o brzini primjene ovog lijeka putem infuzijske pumpe. Bolesnika je također potrebno informirati kako ispravno koristiti infuzijsku pumpu, što učiniti u slučaju da pumpa prestane raditi te kome se obratiti u hitnom slučaju.

Inspiranje infuzijske linije prije odvajanja može prouzročiti slučajno predoziranje.

Treprostinil Alpha-Medical se razrjeđuje samo kad se primjenjuje intravenski.

Treprostinil Alpha-Medical je dostupan kao 1 mg/ml otopina za infuziju, 2,5 mg/ml otopina za infuziju i 5 mg/ml otopina za infuziju. Liječnik će odrediti brzinu davanja infuzije, kao i dozu koja odgovara potrebama pojedinog bolesnika.

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 Treprostinil Alpha-Medical?

Budući da je Treprostinil Alpha-Medical generički lijek koji se primjenjuje u obliku injekcije i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Treprostinil Alpha-Medical nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Treprostinil Alpha-Medical?

Budući da je Treprostinil Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Treprostinil Alpha-Medical može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Treprostinil Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Treprostinil Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Remodulin*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Treprostinil Alpha-Medical 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 Treprostinil Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Treprostinil Alpha-Medical 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 Treprostinil Alpha-Medical, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika nastanka infekcija krvi povezanih s kateterom nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski program za zdravstvene radnike (prezentacija za obuku, letak i obrazac za prijavu nuspojava od posebnog značenja) i pacijente (brošura i upitnik za bolesnike), a njihov cilj je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu treprostinila putem pumpe. Mjere su u skladu s važećim smjernicama za najbolju praksu za prevenciju infekcija krvi povezanih s kateterom.

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 Treprostinil Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju, Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju i Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 14. studenog 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Treprostinil Alpha-Medical, 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 siječnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju
Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju
(treprostinil)**

Datum: Siječanj 2020.

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 Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju, Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju i Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 14. studenog 2019. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje idiopatske ili obiteljske plućne arterijske hipertenzije (PAH) u svrhu poboljšanja podnošenja tjelesnih napora i simptoma bolesti u bolesnika klasificiranih prema NYHA (*New York Heart Association*) u funkcionalnu klasu III.

Treprostinil Alpha-Medical se primjenjuje putem kontinuirane potkožne ili intravenske infuzije. Zbog rizika povezanih s trajno postavljenim centralnim venskim kateterom uključujući ozbiljne infekcije krvi, prednost se daje potkožnoj infuziji (nerazrijeđenoj) kao načinu primjene, dok kontinuirana intravenska primjena treba biti rezervirana za bolesnike stabilizirane na potkožnoj infuziji treprostinila koji više ne podnose potkožni put primjene i u kojih se ovi rizici smatraju prihvatljivima.

Djelatna tvar u lijeku Treprostinil Alpha-Medical je antitrombotik treprostinil, inhibitor agregacije trombocita. Treprostinil je analog prostaciklina koji pokazuje izravne vazodilatacijske učinke na plućnu i sustavnu arterijsku cirkulaciju i inhibira agregaciju trombocita.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju, Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju i Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju 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 *Remodulin otopina za infuziju*, nositelja odobrenja Ferrer Internacional S.A., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2005. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Treprostinil Alpha-Medical je otopina za infuziju koja sadrži 1 mg, 2,5 mg odnosno 5 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija u 1 ml otopine.

Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju pakirana je u bočici volumena 20 ml od prozirnog stakla tip I, zatvorena gumenim čepom i žutom kapićom, u kutiji.

Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju pakirana je u bočici volumena 20 ml od prozirnog stakla tip I, zatvorena gumenim čepom i plavom kapićom, u kutiji.

Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju pakirana je u bočici volumena 20 ml od prozirnog stakla tip I, zatvorena gumenim čepom i zelenom kapićom, u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar treprostiniil nije opisana u Ph. Eur., niti u jednoj drugoj farmakopeji. Treprostiniil je bijela, kristalična krutina, lako topljiva u metanolu i etanolu, umjereno topljiva u acetonu, teško topljiva u etil acetatu te gotovo netopljiva u vodi.

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

Dostavljen je shematski prikaz puta sinteze i dijagram tijeka postupka proizvodnje
Opis proizvodnog postupka ocijenjen je kao odgovarajući.

S obzirom da treprostiniil nije opisan niti u jednoj farmakopeji, zahtjev kakvoće postavljen je prema kritičnim svojstvima djelatne tvari, općim zahtjevima Ph. Eur i relevantnim EU/ICH smjernicama.

Priloženi zahtjev kakvoće za treprostiniil sadrži sve kritične parametre s propisanim odgovarajućim granicama, te je ocijenjen kao odgovarajući.

Dostavljeni rezultati ispitivanja za sve serije treprostiniila su unutar predloženog zahtjeva kakvoće.

Provedeno ispitivanje stabilnosti djelatne tvari je u skladu s ICH smjernicom i dostavljeni rezultati u dugoročnim uvjetima i u ubrzanim uvjetima su unutar predloženog zahtjeva kakvoće. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti može se zaključiti da je treprostiniil stabilna djelatna tvar.

Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je *retest* period od 9 mjeseci uz čuvanje na $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

II.3 Lijek

Treprostiniil Alpha-Medical je bistra bezbojna do blago žuta otopina.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Remodulin otopina za infuziju, nositelja odobrenja Ferrer Internacional S.A.

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari je isti kao i kod referentnog lijeka.

Dostavljeni su detaljni podaci o razvoju formulacije i proizvodnog postupka koji uključuju prihvatljivo obrazloženje za korištenje konzervansa u formulaciji, kao i podatke o kompatibilnosti lijeka s materijalima komponenti spremnika i materijalima sustava za primjenu lijeka.

Dostavljeni su odgovarajući podaci za proizvodnu recepturu za proizvodnu veličinu serije uz izračun količine djelatne tvari bazirano na stvarnom sadržaju treprostinila.

Postupak proizvodnje lijeka je odgovarajuće opisan uz navedena ispitivanja procesne kontrole, a sastoji se od nekoliko koraka i odgovarajućeg postupka sterilizacije lijeka. U opis su također uključeni podaci o sterilizaciji staklenih bočica i gumenih čepova koji su standardni i odgovarajući.

Dostavljeni su podaci o validaciji proizvodnog postupka na po tri proizvodne serije svake jačine lijeka i pokazano je da je postupak reproducibilan. Također su priloženi odgovarajući podaci o validaciji filtera, te o integritetu zatvaranje spremnika lijeka.

Priloženi su odgovarajući podaci o pomoćnim tvarima čija je kakvoća deklarirana prema Ph. Eur.

Dostavljen je odgovarajući zahtjev kakvoće za lijek pri puštanju u promet i u roku valjanosti koji se razlikuju samo u propisanoj granici za sadržaj konzervansa. Zahtjevom su propisani svi parametri za parenteralni sterilni lijek u skladu sa smjernicom CPMP/ICH/367/96 i relevantnim EU/ICH smjernicama. Također su dostavljeni podaci o metodama ispitivanja lijeka koje su odgovarajuće validirane, te podaci o mogućim kemijskim elementima u lijeku i podaci o poredbenim standardima.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više proizvodnih serija lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti neotvorenog lijeka odobren je rok valjanosti lijeka od 2 godine bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka i rok valjanosti lijeka nakon otvaranja od 30 dana bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva treprostinila su dobro poznata. Budući da je treprostinil dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je 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 treprostinila, 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 nije proveo ispitivanje bioekvivalencije sukladno smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), s obzirom da su zadovoljeni slijedeći uvjeti:

- ispitivani i referentni lijekovi sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji te isti sastav pomoćnih tvari,
- ispitivani i referentni lijekovi su istog farmaceutskog oblika (otopina za infuziju),
- ispitivani i referentni lijekovi su u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku/subkutanu primjenu.

Ispitivani lijekovi razvijeni su kao esencijalno slični referentnim lijekovima Remodulin 1 mg/ml otopina za infuziju, Remodulin 2,5 mg/ml otopina za infuziju i Remodulin 5 mg/ml otopina za infuziju, odobrenima u EU te se stoga mogu smatrati terapijskim ekvivalentima jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijekovi. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

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 Treprostinil Alpha-Medical.

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 upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za *Treprostinil beta solution for infusion*, koje je prethodno prihvaćeno u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Treprostinil Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Remodulin 1 mg/ml otopina za infuziju, Remodulin 2,5 mg/ml otopina za

infuziju i Remodulin 5 mg/ml otopina za infuziju čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Treprostinil Alpha-Medical u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku/ subkutanu primjenu i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

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 Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopina za infuziju, Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju i Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopina za infuziju 14. studenog 2019. godine.