

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Deksmedetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju (deksmedetomidin)

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

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

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

Deksmedetomidin Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Deksmedetomidin Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Dexdor 100 µg/ml koncentrat za otopinu 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.

Deksmedetomidin Alpha-Medical se koristi za sedaciju (stanje smirenosti, pospanosti ili sna) odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja ili za sedaciju u budnom stanju tijekom različitih dijagnostičkih ili kirurških postupaka.

Kako djeluje Deksmedetomidin Alpha-Medical?

Deksmedetomidin Alpha-Medical sadrži djelatnu tvar deksmedetomidin, koji pripada skupini lijekova pod nazivom sedativi.

Kako se primjenjuje Deksmedetomidin Alpha-Medical?

Deksmedetomidin Alpha-Medical je koncentrat za otopinu za infuziju, a primjenjuje ga liječnik ili medicinska sestra. Deksmedetomidin Alpha-Medical se razrjeđuje prije primjene te se daje u obliku infuzije (ukapavanja) u venu.

Količina lijeka Deksmedetomidin Alpha-Medical ovisi o dobi bolesnika, njegovoj tjelesnoj masi, općem zdravstvenom stanju, potrebnoj razini sedacije i reakcijama bolesnika na lijek. Liječnik može dozu promijeniti prema potrebi, a tijekom liječenja pratit će bolesnikovo srce i krvni tlak.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Deksmetomidin 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 Deksmetomidin Alpha-Medical odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Deksmetomidin 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 Deksmetomidin Alpha-Medical, 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 Deksmetomidin Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. lipnja 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Deksmetomidin 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 srpnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Deksmedetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml
koncentrat za otopinu za infuziju
(deksmedetomidin)**

Datum: Srpanj 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 lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 30. lipnja 2020. godine.

Ovaj lijek je indiciran u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) za sedaciju odraslih bolesnika za koje potrebna razina sedacije nije dublja od one za buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara stupnju 0 do -3 po Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).

Također se koristi za sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških postupaka koji zahtijevaju sedaciju, tj. svjesnu sedaciju/sedaciju u budnom stanju (engl. *procedural/awake sedation*).

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

Djelatna tvar u lijeku Deksmetomidin Alpha-Medical, deksmetomidin, je selektivni agonist alfa-2 receptora sa širokim rasponom farmakoloških značajki. On izaziva simpatolitički učinak smanjivanjem otpuštanja noradrenalina u simpatičkim živčanim završecima. Sedativni učinci ostvaruju se putem smanjenog okidanja lokusa ceruleusa, dominantne noradrenergičke jezgre koja se nalazi u moždanom deblu. Deksmetomidin ima analgetički učinak, a omogućuje i upotrebu manjih količina anestetika/analgetika. Kardiovaskularni učinci ovise o dozi, a pri manjim brzinama infundiranja dominiraju učinci na centralni živčani sustav koji vode do usporavanja srčane frekvencije i snižavanja krvnog tlaka. Kod većih doza prevladavaju periferni vazokonstriktivni učinci koji dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora i krvnoga tlaka, a uz to se dalje pojačava i bradikardijski učinak. Deksmetomidin je relativno bez depresivnih učinaka na dišni sustav kad se daje kao monoterapija zdravim ispitanicima.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu 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 Dexdor 100 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Orion Corporation, koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 2002. godine (u Češkoj, pod nazivom *Precedex, 100 micrograms/ml concentrate for solution for infusion*, tada za nositelja odobrenja Abbott Laboratories).

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Deksmetomidin Alpha-Medical je koncentrat za otopinu za infuziju, koji u 1 ml sadrži 100 mikrograma deksmetomidina. Pakiran je u staklenu bočicu od 2 ml, s brombutilnim gumenim čepom s aluminijskom brtvom i polipropilenskom (flip-off) kapičicom. Pakiranje lijeka sadrži 25 bočica.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar deksmedetomidinklorid nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Deksmedetomidinklorid je bijela kristalna krutina, lako je topljiv u vodi i alkoholima, teško topljiv u metilen kloridu i acetonu. Deksmetomidinklorid ima kiralni centar, a djelatna tvar je S-enantiomer.

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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za deksmedetomidin je u skladu sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka koristi Ph. Eur. opće metode ispitivanja, metode prema USP monografiji za deksmedetomidin ili metode proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za dvije serije djelatne tvari te rezultati analize proizvođača djelatne tvari za tri serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na tri serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem pakiranju radi zaštite od vlage.

II.3 Lijek

Deksmedetomidin Alpha-Medical koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina, pH vrijednosti 4,5 – 7,0.

Proizvođač je razvio lijek Deksmetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju kao generički lijek referentnog lijeka Dexdor 100 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju. Deksmetomidin Alpha-Medical ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav kao i referentni lijek. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Priloženi su rezultati ispitivanja kompatibilnosti/stabilnosti lijeka razrijeđenog s fiziološkom otopinom, 20 %tnom otopinom manitola, 5 %tnom otopinom glukoze i Ringerovom otopinom do 48 sati pri 25°C. Razrijeđena otopina lijeka konačne koncentracije 4 µg/ml je čuvana u plastičnoj i staklenoj boci, te plastičnoj vreći. Pokazano je da su razrijeđene otopine stabilne tijekom ispitivanog perioda.

Postupak proizvodnje lijeka je odgovarajuće opisan uz navedena ispitivanja procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljen je odgovarajući zahtjev kakvoće za lijek pri puštanju u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće su propisani svi parametri za parenteralni sterilni lijek u skladu sa smjernicom CPMP/ICH/367/96 i Ph. Eur. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim ICH smjernicama na tri serije lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti neotvorenog lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka i rok valjanosti lijeka nakon razrjeđivanja od 24 sata na temperaturi od 25°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Deksmedetomidin Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Dexdor 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, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja deksmedetomidina, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Deksmedetomidin Alpha-Medical razvijen je kao esencijalno sličan referentnom lijeku Dexdor 100 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Orion Corporation.

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Deksmedetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav kao i referentni lijek pa se može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. 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 Deksmetomidin 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 dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Deksmetomidin Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Dexdor 100 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Deksmetomidin Alpha-Medical primjenjuje u obliku infuzije 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 lijeka Deksmetomidin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju 30. lipnja 2020. godine.