

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Penon 800 mg filmom obložene tablete Penon 1000 mg filmom obložene tablete (fenoksimetilpenicilinalij)

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

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

Što je Penon i za što se koristi?

Penon je generički lijek. To znači da je Penon esencijalno sličan referentnom lijeku *Kåvepenin 800 mg; 1g film-coated tablets* 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.

Penon se koristi u liječenju tonzilitisa (upala krajnika), infekcije zubi, pneumonije (upala pluća), sinusitisa (upala sluznice sinusa), infekcija uha te bakterijskih infekcija kože i potkožnog tkiva (poput upale vezivnog tkiva, infekcije baterijom roda *Borrelia*).

Kako djeluje Penon?

Djelatna tvar lijeka Penon je fenoksimetilpenicilin. To je penicilin (antibakterijski lijek, antibiotik) koji sprječava formiranje stanične stijenke bakterija. Bez stanične stijenke bakterija brzo umire.

Kako se primjenjuje Penon?

Penon su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta, natašte ili sat vremena prije ili dva sata nakon obroka.

Dozu lijeka Penon određuje liječnik koji će je individualno prilagoditi za pojedinog bolesnika. Doza ovisi o vrsti infekcije i tjelesnoj težini.

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 Penon?

Budući da je Penon generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

referentnom lijeku Tracleer. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Penon?

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

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

Na koji način je Penon odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Penon odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Kåvepenin. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Penon veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Penon 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 Penon, 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 Penon

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. ožujka 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Penon, 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 svibnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Penon 800 mg filmom obložene tablete
Penon 1000 mg filmom obložene tablete
(fenoksimetilpenicilinkalij)**

Datum: Svibanj 2018.

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 Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 28. ožujka 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje faringotonzilitisa, akutnog sinusitisa, akutnog otitisa media, izvanbolnički stečene pneumonije, nekompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, *Lyme-borelioze*, apscesa zuba.

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

Djelatna tvar u lijeku Penon je fenoksimetilpenicilin, beta-laktamski antibiotik koji djeluje inhibicijom sinteze stijenke bakterijske stanice. Učinak je baktericidni.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Kåvepenin 800 mg; 1g film-coated tablets*, nositelja odobrenja Meda AB, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1973. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Penon su filmom obložene tablete koje sadrže 800 mg, odnosno 1000 mg fenoksimetilpenicilina (u obliku fenoksimetilpenicilinkalija), pakirane su u PVC/PVdC//Al blister, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su povidon i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza, titanijev dioksid E171, makrogol 400.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar fenoksimetilpenicilinkalij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Fenoksimetilpenicilinkalij je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak, lako topljiv u vodi i gotovo netopljiv u etanolu (96 %-tni).

Za djelatnu tvar fenoksimetilpenicilinkalij korištena je CEP procedura. 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.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar fenoksimetilpenicilinkalij je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom te propisuje strože granice za specificirana onečišćenja A, B i C, a dodatno propisuje ispitivanje mikrobiološke kakvoće. Proizvođač lijeka internim metodama dodatno ispituje raspodjelu veličine čestica i nasipnu gustoću djelatne tvari.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za šest serija fenoksimetilpenicilinkalija. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Budući da se period retestiranja djelatne tvari ne navodi u Ovjernici, proizvođač djelatne tvari je proveo ispitivanja stabilnosti prema ICH protokolu na više serija fenoksimetilpenicilinkalija. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, uz čuvanje na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetla i vlage.

II.3 Lijek

Penon 800 mg filmom obložene tablete: Bijele do gotovo bijele, filmom obložene tablete u obliku kapsule, s razdjelnim urezom i utisnutom oznakom P/0.8 na istoj strani, dimenzija 18,2 mm x 8,2 mm ± 5 %.

Penon 1000 mg filmom obložene tablete: Bijele do gotovo bijele, filmom obložene tablete u obliku kapsule, s razdjelnim urezom i utisnutom oznakom P/1.0 na istoj strani, dimenzija 21,3 mm x 8,6 mm ± 5 %.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti formulaciju usporedivu s referentnim lijekom *Kåvepenin 800 mg; 1g film-coated tablets*. Odabrane su pomoćne tvari za razvoj stabilne formulacije s dobrim fizikalno-kemijskim svojstvima i oslobađanjem djelatne tvari, uobičajene u proizvodnji čvrstih oblika, kompatibilne s većinom djelatnih tvari te u skladu s formulacijom referentnog lijeka *Kåvepenin* kako bi se osigurala generička ekvivalentnost u *in vitro* i *in vivo* uvjetima. Obzirom da referentni lijek posjeduje film ovojnici otpornu na slinu, provedena su odgovarajuća ispitivanja te je dokazana otpornost film ovojnice ispitivanog lijeka na slinu. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 1000 mg. Za nižu jačinu lijeka (800 mg) prihvaćeno je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije budući su zadovoljeni svi uvjeti u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr** te je priloženim usporednim profilima oslobađanja fenoksimetilpenicilinkalija iz ispitivanog lijeka jačina 1000 mg i 800 mg demonstrirana sličnost oslobađanja djelatne tvari.

Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti za obje doze. Predloženi zahtjevi kakvoće obuhvaćaju parametre potrebne za rutinsko ispitivanje filmom obloženih tableta. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i smjernicom *Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009) te rezultatima analize serija lijeka i ispitivanja stabilnosti. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po 9 serija obje jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama za svaku jačinu lijeka na po dvije pilot serije, jednoj seriji manje veličine te po tri proizvodne serije u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti za po jednu proizvodnu seriju svake jačine lijeka te rezultati ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 18 mjeseci, uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Penon je generički lijek referentnog lijeka Kåvepenin 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 fenoksimetilpenicilina, 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 ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, u najvećoj jačini od 1000 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Kåvepenin 1 g film-coated tablet*, nositelja odobrenja Meda AB, s tržišta Švedske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 1000 mg, dok je za jačinu od 800 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- obje jačine lijeka su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav dviju jačina lijeka je isti te je sastav obje jačine lijeka kvantitativno proporcionalan
- prikladnih ispitivanja profila oslobađanja djelatne tvari.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 1000 mg natašte, u 28 odraslih zdravih muških i ženskih ispitanika (starosti 18-45 godina) s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.16, 0.33, 0.50, 0.67, 0.83, 1.00, 1.16, 1.33, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 7.00, 8.00 i 10.00 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar fenoksimetilpenicilin. 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 prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	20502.65 ± 7668.63	21164.88 ± 7665.66	14928.82 ± 3930.40	0.67 (0.5-1.5)
Referentni lijek	19604.68 ± 6929.32	20194.46 ± 7064.08	14646.79 ± 4600.43	0.67 (0.5-1.33)
*Omjer (90% CI)	105.1303 (96.1729-114.9219)		104.0536 (93.6462-115.6175)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
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.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} 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 i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu 800 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačine 1000 mg i jačine 800 mg. Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr***. Zaključeno je kako su profili oslobađanja za obje jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 1000 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 800 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 Penon.

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“

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

uputi o lijeku za *Avopenin 800 mg; 1 g film coated tablets*, koje je prethodno prihvaćeno u DCP proceduri.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Penon odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Kâvepenin 800 mg; 1g film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Penon i tableta referentnog lijeka (na jačini od 1000 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Penon 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 Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete 28. ožujka 2018. godine.