

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju (milrinon)

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

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

Što je Riminon i za što se koristi?

Riminon je generički lijek. To znači da je Riminon esencijalno sličan referentnom lijeku : *Corotrop 10 mg Ampullen* 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.

Riminon se koristi u odraslih za:

- kratkotrajno liječenje (do 48 sati) teškog kroničnog zatajenja srca (srce ne može pumpati krv po tijelu u dovoljnoj mjeri) nakon što drugi lijekovi nisu bili učinkoviti.

Riminon se koristi u djece i adolescenata za:

- kratkotrajno liječenje (do 35 sati) teškog zatajenja srca nakon što drugi lijekovi nisu bili učinkoviti
- kratkotrajno liječenje (do 35 sati) akutnog zatajenja srca, npr. nakon operacije srca.

Kako djeluje Riminon?

Riminon sadrži djelatnu tvar milrinon koji pripada skupini lijekova zvanih inhibitori fosfodiesteraze. Riminon povećava snagu kontraktilne sposobnosti srca i širi krvne žile.

Kako se primjenjuje Riminon?

Riminon je otopina za injekciju/infuziju, namijenjen je samo za bolničku primjenu.

Liječnik će odrediti dozu i način primjene lijeka Riminon. Kao početna doza općenito se preporučuje polagana intravenska injekcija, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija kao doza održavanja.

Početna doza je 50 mikrograma (μg)/kg tjelesne mase u razdoblju od 10 minuta.

Ovisno o učinku na kardiovaskularni sustav, doza održavanja je između 0,375 i 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tjelesne mase u minuti.

Maksimalna dnevna doza je 1,13 mg/kg tjelesne mase i ne smije se prekoračiti.

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 Riminon?

Budući da je Riminon 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 Riminon nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Riminon?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Riminon odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Riminon odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Corotrop*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Riminon 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 Riminon?

Kako bi se osiguralo da se Riminon 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 Riminon, 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 Riminon

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 09. lipnja 2023. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Riminon, 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 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
(milrinon)**

Datum: Srpanj 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 Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 09. lipnja 2023. godine.

Ovaj lijek je indiciran za kratkotrajnu terapiju (do 48 sati) teškog kroničnog zatajenja srca refraktornog na srčane glikozide, diuretike, vazodilatatore i/ili ACE inhibitore.

U pedijatrijskoj populaciji Riminon je indiciran za kratkotrajno liječenje (do 35 sati) teškog kongestivnog zatajenja srca koje ne reagira na konvencionalnu terapiju održavanja (glikozidi, diuretici, vazodilatatori i/ili inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)), te za kratkotrajno liječenje (do 35 sati) pedijatrijskih bolesnika s akutnim zatajenjem srca, uključujući stanje smanjenog srčanog minutnog volumena (eng. *low output state*) nakon operacije srca.

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

Djelatna tvar u lijeku Riminon, milrinon, je selektivni inhibitor ciklične-AMP fosfodiesteraze III u srčanom i vaskularnom mišiću u koncentracijama inotropnih i vaskularnih relaksansa. U stanici srčanog mišića, ovaj inhibitorski učinak dovodi do povećanja intracelularnog kalcija i kontraktilne snage miokarda posredovanog cAMP-om, kao i do fosforilacije kontraktilnih proteina ovisnih o cAMP-u. U vaskularnoj mišićnoj stanici dolazi do smanjenja intracelularnog ioniziranog kalcija posredovanog cAMP-om i time do opuštanja vaskularne muskulature. Daljnji eksperimentalni nalazi pokazuju da milrinon nije niti agonist beta-receptora niti, poput glikozida digitalisa, inhibira aktivnost enzima Na/K ATP-aze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/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 *Corotrop 10 mg Ampullen* (u nekim zemljama EU referentni lijek odobren je pod imenom *Primacor*), nositelja odobrenja Sanofi Aventis GmbH Austrija., koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 1990. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Riminon je otopina za injekciju/infuziju, koja u 1 ml sadrži 1 mg djelatne tvari milrinona. Pakiranje je u staklenu ampulu od 10 ml, a pakiranje lijeka sadrži 1 ampulu u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su mliječna kiselina (za prilagodbu pH), bezvodna glukoza, natrijev hidroksid (za prilagodbu pH), voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar milrinon nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Milrinon je bijeli do žutosmeđi kristalinični prašak, lako je topljiv u dimetil sulfoksidu, vrlo teško topljiv u metanolu, gotovo netopljiv u vodi i kloroformu. Milrinon je blago higroskopian.

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 milrinon je u skladu sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatna ispitivanja proizvođača lijeka. Proizvođač lijeka koristi metode proizvođača djelatne tvari te vlastite metode koje su u skladu s Ph. Eur.

Priloženi su rezultati analize proizvođača lijeka za tri 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 12 serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 3 godine, uz čuvanje na temperaturi ispod 30 °C.

II.3 Lijek

Riminon otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna, blijedožuta otopina bez čestica, pH vrijednost: 3,2-4,0; osmolalnost 250-350 mOsm/kg.

Proizvođač je razvio lijek Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju kao generički lijek referentnog lijeka *Primacor solution for injection/infusion*, nositelja odobrenja Sanofi Aventis. Riminon ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari te isti kvalitativni sastav pomoćnih tvari kao i referentni lijek. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Priloženi su usporedni rezultati ispitivanja lijeka Riminon i referentnog lijeka *Primacor* i rezultati su slični, odnosno nema značajnije razlike u kakvoći lijekova.

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

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće propisani su svi parametri relevantni za ovaj farmaceutski oblik, u skladu s ICH smjernicama i Ph. Eur.

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

Dostavljeni su rezultati analize za tri validacijske 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 24 mjeseca bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

Ispitana je i stabilnost lijeka razrijeđenog s 0,45%-tnim natrijevim kloridom, 0,9%-tnim natrijevim kloridom ili 5%-tnom glukozom. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti razrijeđenih otopina prihvaćen je rok valjanosti lijeka nakon razrjeđivanja od 24 sata na temperaturi od 25 °C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Riminon je generički lijek referentnog lijeka *Corotrop* 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 na tržištu Republike Hrvatske ne nalazi niti jedan lijek s djelatnom tvari milrinon, dostavljena je procjena rizika za okoliš u kojoj je predviđena koncentracija djelatne tvari u okolišu (PEC_{sw}) izračunata na temelju podataka o periodičnoj potrošnji djelatne tvari u Češkoj. Iako je vidljiv porast potrošnje milrinona, s obzirom na nisku F_{pen} vrijednost pretpostavlja se kako dolazak ovog lijeka na tržište u RH neće predstavljati poseban rizik za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

Riminon razvijen je kao esencijalno sličan referentnom lijeku *Corotrop 10 mg Ampullen*, nositelja odobrenja Sanofi Aventis GmbH Austrija.

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 Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari te isti kvalitativni sastav pomoćnih tvari 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 Riminon.

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 Riminon odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka , *Corotrop 10 mg Ampullen* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Riminon u trenutku primjene vodena otopina i da 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 Riminon 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju 09. lipnja 2023. godine.