

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Amikacin Alvogen 250 mg/ml otopina za injekciju/infuziju (amikacin)

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

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

Što je Amikacin Alvogen i za što se koristi?

Amikacin Alvogen je generički lijek. To znači da je Amikacin Alvogen esencijalno sličan referentnom lijeku *Briklin 500 mg/2 ml solution for injection* 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.

Amikacin Alvogen je indiciran za kratkotrajno liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih osjetljivim sojevima Gram-negativnih bakterija.

Klinička ispitivanja su pokazala da je amikacin:

- primijenjen putem injekcije učinkovit kod bakterijemije i septikemije (uključujući neonatalnu sepsu), kod ozbiljnih infekcija dišnog sustava, kostiju i zglobova, centralnog živčanog sustava (uključujući meningitis), kože i mekog tkiva, intra-abdominalnih infekcija (uključujući peritonitis), kao i kod opekline i postoperativnih infekcija (uključujući vaskularnu kirurgiju),
- učinkovit kod ozbiljnih kompliciranih i ponavljajućih infekcija urinarnog trakta uzrokovanih prethodno spomenutim mikroorganizmima,
- moguće koristiti za početno liječenje kod infekcija Gram-negativnim mikroorganizmima, a liječenje može biti započeto prije dobivanja rezultata testa osjetljivosti,
- učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanim gentamicin i/ili tobramicin rezistentnim sojevima Gram-negativnih mikroorganizama, posebno *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* i *Pseudomonas aeruginosa*. Odluka o nastavku liječenja treba biti utemeljena na rezultatima testa osjetljivosti, ozbiljnosti infekcije, odgovoru bolesnika, kao i bilo kojoj drugoj važnoj informaciji koju bi liječnik trebao uzeti u obzir.
- moguće koristiti kao početnu terapiju u liječenju potvrđene infekcije stafilokokom ili sumnje na istu, kao u slučaju ozbiljnih infekcija u kojima uzročnik može biti ili Gram-negativna bakterija ili stafilokok, infekcija uzrokovanih osjetljivim sojevima

stafilokoka u bolesnika alergičnih na druge antibiotike i kod miješanih infekcija uzrokovanih stafilokokom i Gram-negativnim mikroorganizmom.

Kako djeluje Amikacin Alvogen?

Djelatna tvar lijeka je amikacin koji pripada grupi lijekova koji se nazivaju aminoglikozidi. Aminoglikozidi izražavaju antimikrobno djelovanje inhibicijom proteina u ribosomima osjetljivih bakterija.

Kako se primjenjuje Amikacin Alvogen?

Amikacin Alvogen se obično primjenjuje kao injekcija u mišić. Može se primjenjivati kao injekcija u venu ili nakon razrjeđivanja kao infuzija (drip).

Dozu lijeka Amikacin Alvogen i učestalost primjene određuje liječnik.

Lijek se obično primjenjuje jednom ili dva puta dnevno, najviše do 10 dana.

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 Amikacin Alvogen?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Amikacin Alvogen?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Amikacin Alvogen odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Amikacin Alvogen odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Briklin 500 mg/2 ml solution for injection*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Amikacin Alvogen 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 Amikacin Alvogen?

Kako bi se osiguralo da se Amikacin Alvogen 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 Amikacin Alvogen, 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 Amikacin Alvogen

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Amikacin Alvogen 250 mg/ml otopina za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. listopada 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Amikacin Alvogen, 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 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Amikacin Alvogen 250 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
(amikacin)**

Datum: Siječanj 2019.

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 Amikacin Alvogen 250 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd., Malta dana 30. listopada 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za kratkotrajno liječenje ozbiljnih infekcija dišnog sustava osjetljivim sojevima Gram-negativnih bakterija (uključujući *Pseudomonas sp.*, *Escherichia coli*, indol-pozitivnim i indol-negativnim vrstama *Proteus*, *Providencia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* i *Acinetobacter sp.*).

Osim toga, klinička ispitivanja pokazala su da je injekcijom primjenjen amikacin učinkovit kod bakterijemije i septikemije (uključujući neonatalnu sepsu), kod ozbiljnih infekcija respiratornog sustava, kostiju i zglobova, centralnog živčanog sustava (uključujući meningitis), kože i mekog tkiva, intra-abdominalnih infekcija (uključujući peritonitis), kao i kod opekline i postoperativnih infekcija (uključujući vaskularnu kirurgiju).

Dokazano je također i da je amikacin učinkovit kod ozbiljnih kompliciranih i rekurentnih infekcija urinarnog trakta uzrokovanih prethodno spomenutim mikroorganizmima.

Aminoglikozidi, uključujući amikacin, nisu indicirani kod nekomplikiranih, početnih epizoda infekcija urinarnog trakta, osim ako mikroorganizmi koji ih uzrokuju nisu osjetljivi na antibiotike s nižom potencijalnom toksičnošću.

Amikacin se može koristiti i za početno liječenje kod infekcija Gram-negativnim mikroorganizmima, a liječenje može biti započeto prije dobivanja rezultata testa osjetljivosti. Klinička su ispitivanja pokazala da je amikacin učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima Gram-negativnih mikroorganizama rezistentnim na gentamicin i/ili tobramicin, posebno *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Amikacin se pokazao djelotvornim kod infekcije stafilokokom i može se pod određenim uvjetima smatrati početnom terapijom u liječenju potvrđene infekcije stafilokokom ili sumnje na istu kao u slučajevima: teških infekcija u kojima uzročnik može biti ili Gram-negativna bakterija ili stafilokok, infekcija uzrokovanih osjetljivim sojevima stafilokoka u bolesnika alergičnih na druge antibiotike i kod miješanih infekcija uzrokovanih stafilokokom i Gram-negativnim mikroorganizmom.

U slučaju određenih teških infekcija, kao što je neonatalna sepsa, istovremeno liječenje lijekom penicilinskog tipa može biti indicirano zbog mogućnosti infekcije Gram-negativnim mikroorganizmima kao što su streptokok i pneumokok.

Djelatna tvar u lijeku je amikacin, iz skupine aminoglikozida odnosno antibiotika za sustavnu primjenu. Mehanizam djelovanja amikacina nije u potpunosti razjašnjen, no baktericidno svojstvo ove djelatne tvari vjerojatno je posljedica inhibicije sinteze proteina bakterijskih patogena.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Amikacin Alvogen 250 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 *Briklin 500 mg/ 2 ml solution for injection*, nositelja odobrenja Vianex SA, koji je odobren prvi puta u Grčkoj 1977. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Amikacin Alvogen je otopina za injekciju/infuziju koja u 1 ml sadrži 250 mg amikacina (u obliku sulfata). Po 2 ml otopine nalazi se u prozirnoj staklenoj bočici od 4 ml, zatvorenoj bromobutilnim gumenim čepom i plastičnom „flip-off“ kapicom. Kutija sadrži 1, 10 ili 50 bočica.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev citrat (E331), natrijev metabisulfit (E223), voda za injekcije i sulfatna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar amikacinsulfat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Amikacinsulfat je bijeli do gotovo bijeli prašak, lako topljiv u vodi, a gotovo netopljiv u etanolu (96%) i acetonu.

Proizvođač djelatne tvari koristi CEP proceduru. 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 amikacinsulfat je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Podaci o stabilnosti djelatne tvari nisu obuhvaćeni CEP-om te su priloženi rezultati ispitivanja stabilnosti proizvodnih serija amikacinsulfata proizvođača djelatne tvari u dugoročnim uvjetima i u ubrzanim uvjetima. Svi rezultati su unutar predloženog zahtjeva kakvoće, te je pokazano da je djelatna tvar stabilna.

II.3 Lijek

Lijek Amikacin Alvogen je bistra, bezbojna do lagano žućkasta otopina namijenjena za intravensku i intramuskularnu primjenu.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Briklin 500 mg/2 ml otopina za injekciju, proizvođača Vianex S.A., Grčka. U lijeku su korištene iste pomoćne tvari kao i kod referentnog lijeka te je objašnjena funkcija svake pomoćne tvari. Iako se u sastavu referentnog lijeka (prema podacima u SmPC-u) navodi antioksidans natrijev bisulfit a ne natrijev metabisulfit, uzimajući u obzir činjenicu da natrijev metabisulfit u vodenoj otopini odmah prelazi u disocirani natrijev bisulfit, navedeno je ocijenjeno prihvatljivim. Provedena je usporedna analiza Amikacin Alvogen otopine i referentnog lijeka Briklin, te je pokazana sličnost uspoređenih parametara (izgled, pH, identifikacija djelatne tvari, sadržaj, srodne tvari, čestice, bakterijski endotoksini).

Fizikalno-kemijske karakteristike lijeka Amikacin Alvogen i referentnog lijeka su ocijenjene sličnima uključujući i profil onečišćenja.

Proizvodni postupak je nestandardan postupak i uključuje sterilnu filtraciju uz aseptičko punjenje otopine u bočice. Postupak je adekvatno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljen je zahtjev kakvoće proizvođača pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za 3 pilot i 6 proizvodnih serija lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više proizvodnih serija lijeka u dugoročnim uvjetima i ubrzanim uvjetima. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti u skladu s ICH Q1B smjernicom te rezultati ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka prije prve primjene od 18 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

Tijekom primjene (nakon razrjeđivanja) s otopinama 0,9%-tnog natrijevog klorida i 5%-tne glukoze je pokazana kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata pri 2-8°C (hladnjak) i na sobnoj temperaturi (do 25°C). S mikrobiološkog stajališta lijek bi trebalo primijeniti odmah. Ukoliko se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika te ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva amikacina su dobro poznata. Budući da je amikacin 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*)

Obzirom da u Hrvatskoj nije odobren niti jedan lijek s amikacinom kao djelatnom tvari ustanovljeno je da je potrebna procjena rizika za okoliš kojeg će primjena predmetnog lijeka predstavljati na prostoru Hrvatske, sukladno *Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'* (EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1).

Podnositelj je dostavio dokumentaciju u kojoj se navodi da prema izračunu PEC parametra (*Predicted Environmental Concentration*) nije potrebno ulaziti u fazu 2 Procjene rizika kojeg lijek može imati za okoliš, s obzirom da je navedeni parametar niži od granične vrijednosti 0,01 µg/l. Ujedno, amikacin je visoko topljiv u vodi te se koristi već oko 35 godina.

Dokumentacija je ocjenjena prihvatljivom.

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 ispitivani lijek sadrži istu djelatnu tvar u jednakoj koncentraciji kao referentni lijek te ima sličan sastav pomoćnih tvari, istog je farmaceutskog oblika i ujedno je u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku i intramuskularnu primjenu. Stoga se lijek Amikacin Alvogen 500 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek *Briklin 500 mg/2 ml solution for injection*, nositelja odobrenja Vianex SA. 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 Amikacin Alvogen.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13, 90/14. i 100/18. Ispitana je razumljivost upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Amikacin Alvogen odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Briklin 500 mg/2 ml solution for injection* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Amikacin Alvogen u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku i intramuskularnu 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 lijeka Amikacin Alvogen 500 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju 30. listopada 2018. godine.