

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju (esketamin)

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

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

Što je Esgamda i za što se koristi?

Esgamda je generički lijek. To znači da je Esgamda esencijalno sličan referentnom lijeku *Ketanest S 5 mg/ml i 25 mg/ml solution for injection/infusion* 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.

Esgamda se koristi:

- za uvođenje i održavanje opće anestezije (potpuna narkoza), prema potrebi u kombinaciji s lijekovima za spavanje (hipnotici),
- kao dodatak lokalnoj ili regionalnoj anesteziji (lokalno umrtvljivanje),
- za anesteziju i za ublažavanje boli (analgezija) u hitnoj pomoći,
- za intubaciju u slučaju akutne astme (*status asthmaticus*) u kombinaciji s lijekom za opuštanje mišića kada druge specifične mjere nisu bile uspješne,
- za uklanjanje bolova tijekom umjetnog disanja (intubacija).

U dječjoj kirurgiji i hitnoj medicinskoj pomoći esketamin se obično primjenjuje samostalno, a u ostalim indikacijama preporučuje se kombinacija s lijekovima za spavanje).

Kako djeluje Esgamda?

Esgamda sadrži djelatnu tvar esketamin, anestetik (koji se koristi za uspavljivanje tijekom operacije) s učinkom ublažavanja boli.

Esketamin je kiralni derivat cikloheksanona s jakim analgetičkim djelovanjem. Istovremeno izaziva takozvanu disocijativnu analgeziju. Analgetički učinak javlja se već pri subdosocijativnim dozama i traje dulje od anestezije.

Kako se primjenjuje Esgamda?

Esgamda se primjenjuje u obliku spore injekcije intravenski ili intramuskularno. Esgamda se može po potrebi naknadno ubrizgati ili dati u obliku infuzije.

Za infuziju se može koristiti nerazrijeđena ili prethodno razrijeđena otopina.

Za razrjeđivanje otopine za infuziju prikladna je izotonična otopina natrijevog klorida ili otopina za infuziju s 5% glukoze.

Za uvođenje opće anestezije bolesniku se daje 0,5 do 1 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intravenski (i.v.) tj. 2 do 4 mg po kilogramu tjelesne mase intramuskularno (i.m.).

Za održavanje anestezije po potrebi se ubrizgava pola početne doze, obično svakih 10 do 15 minuta.

Osim u obliku injekcije, djelatna tvar može se bolesniku dati i kao kontinuirana infuzija u dozi od 0,5 do 3 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase unutar sata.

U slučaju višestrukih ozljeda (politrauma) i bolesnika lošeg općeg zdravstvenog stanja potrebno je smanjiti dozu.

Za nadopunu (suplementaciju) regionalne anestezije po potrebi se bolesniku u satu daje 0,125 do 0,25 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase u obliku intravenske infuzije.

Za analgeziju uz umjetno disanje (intubirani bolesnici na intenzivnoj skrbi) općenito se daje 0,25 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase u obliku bolusa s naknadnom kontinuiranom infuzijom od 0,2 do 0,5 (do 1,5) mg esketamina po kilogramu tjelesne mase unutar sata uz istovremeno davanje benzodiazepina.

Za analgeziju u hitnoj medicini bolesnicima se daje 0,25 do 0,5 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intramuskularno tj. 0,125 do 0,25 mg po kilogramu tjelesne mase polako intravenski.

Za intubaciju u slučaju teške akutne astme (*status asthmaticus*) bolesniku treba ubrizgati 0,5 do 1 mg, po potrebi 2,5 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intravenski.

Kad se esketamin primjenjuje kao kontinuirana infuzija za analgeziju pri umjetnom disanju, trajanje primjene ne smije prekoračiti 4 do 6 tjedana.

Lijek Esgamda 5 mg/ml (5 ml) kao narkotik smije upotrebljavati samo liječnik s iskustvom o anesteziji ili hitnoj medicini.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Esgamda?

Budući da je Esgamda generički lijek koji se primjenjuje u obliku 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 Esgamda nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Esgamda?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je ocijenjena Esgamda?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Esgamda odgovarajuće farmaceutske kakvoće i esencijalno sličan referentnom lijeku *Ketanest S 5 mg/ml i 25 mg/ml solution for injection/infusion*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Esgamda 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 Esgamda?

Kako bi se osiguralo da se Esgamda 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 Esgamda, 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 Esgamda

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. svibnja 2022. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Esgamda, 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 lipnju 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju**

(esketamin)

Datum: Lipanj 2022.

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 Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 17. svibnja 2022. godine.

Esgamda je indicirana:

- za uvođenje i održavanje opće anestezije, u kombinaciji s hipnoticima, gdje je to prikladno.
- kao dodatak lokalnoj ili regionalnoj anesteziji
- za anesteziju i analgeziju u hitnoj medicinskoj pomoći.
- kod intubacije zbog teškog napadaja astme (*status asthmaticus*) u kombinaciji s mišićnim relaksansom, ako druge određene mjere nisu bile uspješne.
- za analgeziju kod umjetne ventilacije (intubacija).

U dječjoj kirurgiji i hitnoj medicinskoj pomoći esketamin se obično koristi kao monoterapija. U ostalim indikacijama preporučuje se kombinacija s hipnoticima.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Esgamda 25 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 *Ketanest S 5 mg/ml i 25 mg/ml solution for injection/infusion*, nositelja odobrenja Pfizer Pharma PFE GmbH, Njemačka koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1997. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 5 mg esketamina što odgovara 5,77 mg esketaminklorida.

Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg esketamina što odgovara 28.83 mg esketaminklorida.

Lijek se nalazi u prozirnim staklenim ampulama (tip 1) koje sadrže 2, 5 ili 10 ml otopine za injekciju/infuziju, a koje se nalaze u kutiji.

Kutija sadrži 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ili 100 ampula.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid, razrijeđena kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar esketaminklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Esketaminklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, lako topljiv u vodi i metanolu, a topljiv u etanolu (96%).

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura dva proizvođača djelatne tvari te su HALMED-u dostavljene Ovjernice za oba proizvođača esketaminklorida. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može 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 lijeka se poziva na Ovjernice.

Dostavljen je zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar koji je u skladu s važećom Ph.Eur monografijom za djelatnu tvar uz dodatna ispitivanja parametara prema CEPu (ostatna otapala, genotoksično onečišćenje) te mikrobiološke kakvoće i bakterijskih endotoksina (BET).

Dostavljeni su rezultati ispitivanja proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari jednog proizvođača i jednu seriju djelatne tvari drugog proizvođača. Svi rezultati ispitivanja su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće (Ph.Eur. monografija + dodatna ispitivanja) te konzistentni i usporedivi neovisno o proizvođaču djelatne tvari.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti nekoliko serija esketaminklorida jednog proizvođača djelatne tvari. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je *re-test* period od 5 godina.

Drugi proizvođač djelatne tvari se za podatke o ispitivanju stabilnosti poziva na CEP.

II.3 Lijek

Esgamda je bistra, bezbojna otopina za injekciju/infuziju. pH otopine je 3,5 – 4,5, a osmolalnost 275 do 320 mOsm/kg.

Razvoj formulacije lijeka temeljio se na sastavu i javno dostupnim informacijama o referentnom lijeku. Priloženom usporedbom rezultata analize testnog i referentnog lijeka jačine 5 mg/ml, demonstrirana je ekvivalentna kakvoća lijeka, izuzev male razlike u profilu onečišćenja.

Priloženi su podaci o farmaceutskom razvoju koji se odnosi na lijekove s djelatnom tvari esketamin i ketamin pakiranim u ampule i bočice koje je proizvođač razvijao istovremeno. Dostavljeni su odgovarajući podaci o fizikalno-kemijskim svojstvima djelatne tvari. Djelatna tvar je otopljena u formulaciji lijeka stoga veličina čestica i polimorfizam nisu relevantni.

Proizvodni postupak je jednostavan i odgovarajuće opisan, sastoji se od postupka miješanja, podešavanja pH, filtracije otopine, punjenja u ampule i terminalne sterilizacije u autoklavu. Propisane su odgovarajuće procesne kontrole za ovu vrstu postupka i priloženi odgovarajući opisi metoda ispitivanja.

Lijek sadrži pomoćne tvari Ph.Eur kakvoće, uobičajene za ovaj farmaceutski oblik. Kvalitativni sastav lijeka odgovara referentnom lijeku. pH i osmolalnost otopine su odgovarajuće za intravensku primjenu i u skladu s referentnim lijekom.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje u promet i u roku valjanosti. Zahtjevi kakvoće se smatraju odgovarajućim s obzirom da sadrže odgovarajuća ispitivanja za predmetni farmaceutski oblik s odgovarajuće postavljenim granicama.

Metode ispitivanja lijeka su odgovarajuće opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji metoda u skladu s ICH smjernicom. Priloženi su rezultati analize za više serije lijeka. Svi rezultati su unutar granica predloženog zahtjeva kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem dobivenih rezultata odobren rok valjanosti lijeka u neotvorenoj ampuli od 5 godina. Priloženi su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je potvrđeno da je lijek fotostabilan.

Nakon razrjeđivanja sa natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) otopinom za infuziju ili sa glukozom 50 mg/ml (5%) otopinom za infuziju, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe dokazana je tijekom 48 sati na 25° C.

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja prije primjene odgovoran je korisnik i obično ne može biti dulje od 12 sati na temperaturi od 2 do 8° C, osim ako se razrjeđivanje odvija u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

III. NEKLINIČKI PODACI

Esgamda je generički lijek referentnog lijeka *Ketanest S 5 mg/ml i 25 mg/ml solution for injection/infusion* 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*)

Dostavljena je procjena rizika koju lijek može imati na okoliš izrađena u skladu sa “*Guideline on the Environmental Risk Assessment for medicinal products for human use*” EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2) i sa REACH propisima (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*).

U fazi I procjene rizika procijenjen je stupanj izloženosti okoliša (površinskih voda) djelatnoj tvari. PEC (*Predicted Environmental Concentration*) izračunat je uvrštavanjem specifičnog faktora penetracije tržišta (Fpena) u standardnu formulu. Obzirom da podaci o potrošnji esketamina u RH nisu bili dostupni, za izračun Fpena korišteni su godišnji podaci o potrošnji 5 mg/ml i 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju iste djelatne tvari u susjednim zemljama Sloveniji i Austriji. Kriteriji za odabir podataka i detaljni izračuni su dostavljeni. Uvrštavanjem specifičnog Fpena u standardnu formulu, izračunate vrijednosti za obje zemlje bile su ispod regulatorne granice akcije od 0.01 µg/L. Za RH ne očekuje se značajnije povećanje izloženosti okoliša u odnosu na onu u Sloveniji i Austriji. Kod određivanja n-octanol/voda koeficijenta, koji ukazuje na transfer djelatne tvari u organizme i potencijal akumulacije (kod logKow >4.5), za esketamin je izračunata vrijednost kod pH 4, 7 i 9 od 2.55, 1.70 i 2.08 (literaturni podaci) te se specifičan rizik od bioakumulacije ne očekuje. Vezano uz navedeno, dodatna ispitivanja (faza II) nije potrebno provesti.

Uz PEC vrijednost ispod granice akcije od 0.01 µg/l i logKow ispod 4.5, dodatne mjere zaštite okoliša ne smatraju se potrebnim.

IV. KLINIČKI PODACI

Za predmetni lijek nije priloženo ispitivanje bioekvivalencije, jer su prema smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije:

- ispitivani i referentni lijek imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari (esketamin),
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene vodena otopina,
- ispitivani i referentni lijek su namijenjeni za intravensku/intramuskularnu primjenu,
- ispitivani i referentni lijek razlikuju se u sastavu pomoćnih tvari koje nemaju utjecaj na bioraspoloživost lijeka (NaOH).

Dostavljena dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka, a budući da ispitivanje bioekvivalencije nije potrebno provesti, ispitivani i referentni lijek smatraju se terapijski ekvivalentnima.

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 Esgamda.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Ispitivanje razumljivosti Upute o lijeku za lijek *Ketamine G.L. Pharma 10 mg/mL solution for Injection* provedeno je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18. Na temelju dostavljenog i ocijenjenog cjelovitog izvješća, napravljeno je povezivanje na uputu o lijeku Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju.

Ispitana je razumljivosti 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 Esgamda odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Ketanest S 5 mg/ml i 25 mg/ml solution for injection/infusion* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je terapijska ekvivalentnost lijeka Esgamda 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 Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju 17. svibnja 2022. godine.