

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu (fosfomicin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Fosfomicin JGL ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka. Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Fosfomicin JGL i za što se koristi?

Fosfomicin JGL je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Monuril Adulti 3 g granulato per soluzione orale*, nositelja odobrenja ZAMBON ITALIA s.r.l., Italija. 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.

Ovaj lijek se koristi za liječenje i profilaksu (nakon kirurških i transuretralnih dijagnostičkih postupaka) akutnih nekompliciranih infekcija u donjem dijelu mokraćnog sustava, uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na fosfomicin.

Fosfomicin JGL je namijenjen liječenju odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Kako djeluje Fosfomicin JGL?

Fosfomicin JGL sadrži djelatnu tvar fosfomicin, koji spada u skupinu antibiotika širokog spektra djelovanja, a djelotvoran je u liječenju bakterijskih infekcija donjih mokraćnih putova.

Kako se primjenjuje Fosfomicin JGL?

Sadržaj vrećice potrebno je otopiti u pola čaše hladne vode miješajući dok se granule ne otope te odmah popiti. Preporučuje se uzeti Fosfomicin JGL na prazan želudac ili otprilike 2-3 sata nakon obroka, po mogućnosti navečer, prije spavanja, nakon pražnjenja mjehura.

Preporučena doza za djecu stariju od 12 godina i odrasle je, u slučaju akutne infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava, jedna vrećica lijeka Fosfomicin JGL, jednokratno. U slučaju prevencije urinarnih infekcija nakon kirurških zahvata i transuretralne dijagnostike, 1 vrećica lijeka Fosfomicin JGL tri sata prije zahvata i 1 vrećica lijeka Fosfomicin JGL 24 sata nakon prve doze.

U slabo pokretnih bolesnika te kod ponavljajućih infekcija ili infekcija mikroorganizmima osjetljivijim na veće doze antibiotika može biti potrebna i dodatna doza lijeka Fosfomicin JGL 3 g, 24 sata nakon prve doze.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene 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 Fosfomicin JGL?

Budući da je Fosfomicin JGL generički lijek koji se primjenjuje u obliku oralne 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 Fosfomicin JGL nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Fosfomicin JGL?

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

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

Ozbiljne nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) su alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok. U slučajevima ovakvih reakcija potrebno je prestati uzimati lijek Fosfomicin JGL te se odmah obratiti liječniku jer ove nuspojave mogu biti opasne po život.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- proljev, dispepsija (osjećaj nadutosti), mučnina
- glavobolja, omaglica
- vulvovaginitis (upala stidnice i rodnice)

Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- povraćanje i bol u trbuhu
- parestezija (osjećaj trnaca)
- osip, koprivnjača, svrbež
- umor

Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- superinfekcije otpornim bakterijama
- tahikardija (ubrzani rad srca)
- aplastična anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- poremećaj vida
- gubitak apetita, kolitis (upala crijeva koja uzrokuje teški proljev) povezan s antibioticima
- flebitis (stvaranje ugrušaka u venama), hipotenzija (nizak krvni tlak)
- dispneja (problemi s disanjem), bronhospazam (velike poteškoće u disanju), astma
- prolazno povećanje jetrenih enzima u krvi (transaminaze)

- blago povećanje broja eozinofila i trombocita (krvne stanice), uz blagu petehiju (male crvene točkice na koži)
- angioedem (oticanje lica ili grla s teškoćama u disanju)

Na koji način je Fosfomicin JGL odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Fosfomicin JGL odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Monuril*. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Fosfomicin JGL veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje ovog generičkog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Fosfomicin JGL?

Kako bi se osiguralo da se Fosfomicin JGL koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere 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 Fosfomicin JGL

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. ožujka 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Fosfomicin JGL, 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 travnju 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu
(fosfomicin)**

Datum: Travanj 2017.

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 Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 21. ožujka 2017. godine.

Fosfomicin JGL granule za oralnu otopinu indicirane su u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za liječenje infekcija kao što su:

- akutni bakterijski cistitis, akutni rekurentni bakterijski cistitis, akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom, nespecifični bakterijski uretritis
- značajna asimptomatska bakteriurija (tijekom trudnoće)
- postoperativne infekcije urinarnog trakta
- profilaksa infekcija urinarnog trakta tijekom kirurških zahvata i transuretralnih dijagnostičkih postupaka.

Djelatna tvar u ovom lijeku je fosfomicin u obliku fosfomicintrometamola, derivat fosfonske kiseline, antibiotik širokog spektra djelovanja, djelotvoran protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući sojeve koji proizvode penicilazu i protiv uobičajenih urinarnih patogena. Fosfomicintrometamol je strukturno analogan fosfoenolpiruvatu te inhibira enzim fosfoenolpiruvat-transferazu koji katalizira stvaranje N-acetilmuraminske kiseline iz N-acetilglukozamina i fosfoenolpiruvata. N-acetilmuraminska kiselina je potrebna za stvaranje peptidoglikana koji je značajna komponenta bakterijske stanične stijenke. Stoga, fosfomicin ima pretežno baktericidno djelovanje.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu 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 *Monuril Adulti 3 g granulato per soluzione orale*, nositelja odobrenja ZAMBON ITALIA s.r.l., odobrenog 1986. godine u Italiji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Fosfomicin JGL su granule za oralnu otopinu. Pakirane su u vrećicu koja sadrži 3 g fosfomicina u obliku fosfomicintrometamola. Svaka kutija sadrži 1 vrećicu s granulama. Pomoćne tvari u lijeku su saharoza, saharinnatrij, aroma mandarine i aroma naranče.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je fosfomicin u obliku soli fosfomicintrometamola te je opisana u Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.).

Fosfomicintrometamol je bijeli do gotovo bijeli, higroskopni prašak, vrlo topljiv u vodi, djelomično topljiv u etanolu (96%) i metanolu te praktički netopljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar 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.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar fosfomicintrometamol kao i metode analize koje proizvođač lijeka koristi za ispitivanje djelatne tvari u skladu su s monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom. Priloženi su certifikati i rezultati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija fosfomicintrometamola. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 24 mjeseca uz čuvanje u originalnom pakiranju na temperaturi do 25 °C.

II.3 Lijek

Fosfomicin JGL granule za oralnu otopinu su bijele do skoro bijele granule bez grudica ili čestica, pakirane u četveroslojne vrećice. Jedna vrećica pakirana je u kartonsku kutiju.

Pripremljena otopina za oralnu uporabu je slabo bjelkasta, mutna otopina voćnog okusa (naranča-mandarina).

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju lijeka. Lijek je razvijen kao ekvivalent referentnog lijeka *Monuril* proizvođača Zambon. U skladu sa smjernicom CPMP/QWP/EWP/1401/98 studija bioekvivalencije za predmetni lijek nije provedena s obzirom da je lijek u trenutku primjene vodena oralna otopina. Kako je topljivost djelatne tvari jedan od najbitnijih preduvjeta za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije, proizvođač je u skladu s navedenom smjernicom ispitao topljivost referentnog lijeka *Monuril* i Fosfomicin JGL granula u vodenim otopinama različitih pH vrijednosti. Potvrđena je kompatibilnost i dobra topljivost lijeka (>85% u 15 min) u vodenim otopinama u sva tri medija, a rezultati ispitivanja slični su za referentni i ispitivani lijek.

Proizvođač je prijavio dvije proizvodne veličine serije lijeka te priložio proizvodne recepture za obje jačine lijeka. Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan i validiran. Navedeni su svi parametri procesne kontrole i njihove granice kao i kritične faze proizvodnje koji se prate odgovarajućim metodama ispitivanja.

Proizvođač lijeka dostavio je zahtjev kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Granice zahtjeva za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti u skladu su s ICH smjernicama i Ph.Eur. monografijama za farmaceutski oblik. Za ispitivanje kakvoće lijeka, proizvođač uz farmakopejske metode za pojedine parametre koristi i vlastite metode koje su detaljno opisane i odgovarajuće validirane.

Priloženi su certifikati analize za proizvodne serije lijeka. Rezultati svih serija su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je prema predloženom protokolu usklađenom s ICH Q1A smjernicom u dugoročnim, međuuvjetima i ubrzanim uvjetima čuvanja. Rezultati ispitivanja u sva tri uvjeta čuvanja su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće za lijek u roku valjanosti te je temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30 °C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Fosfomicin JGL je generički lijek referentnog lijeka *Monuril* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji fosfomicina, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji 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 fosfomicina već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar fosfomicin, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Prema smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za lijekove koji su u trenutku primjene vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek te jednak kvalitativni i kvantitativni sastav pomoćne tvari s učinkom na bioraspodjelivost kao i referentni lijek, te se stoga 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 rizicima u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Fosfomicin JGL.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. 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, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Fosfomicin JGL odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Monuril* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Fosfomicin JGL primjenjuje u obliku vodene otopine 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 važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fosfomicin JGL 3 g granule za oralnu otopinu 21. ožujka 2017. godine.