

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (ikatibant)

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Ikatibant Alpha-Medical, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Ikatibant Alpha-Medical i za što se koristi?

Ikatibant Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Ikatibant Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki 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.

Ikatibant Alpha-Medical se koristi za liječenje simptoma nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine nadalje.

Kako djeluje Ikatibant Alpha-Medical?

Kod nasljednog angioedema (HAE) u krvotoku su povećane razine tvari koja se naziva bradikinin, što dovodi do simptoma kao što su oticanje, bol, mučnina i proljev.

Ikatibant Alpha-Medical blokira djelovanje bradikinina i tako prekida daljnje napredovanje simptoma napadaja nasljednog angioedema

Kako se primjenjuje Ikatibant Alpha-Medical?

Lijek je potrebno primijeniti prema uputama liječnika.

Ako bolesnik nikad nije primao Ikatibant Alpha-Medical, prvu dozu lijeka dati će mu liječnik ili medicinska sestra. Liječnik će bolesniku reći kad je sigurno da ode kući. Nakon razgovora s liječnikom ili medicinskom sestrom i nakon obuke iz tehnike davanja supkutane (potkožne) injekcije, bolesnik može samostalno primijeniti (ubrizgati) Ikatibant Alpha-Medical ili to može učiniti njegovatelj kada bolesnik ima napadaj nasljednog angioedema (HAE).

Važno je da se Ikatibant Alpha-Medical primjeni supkutano (pod kožu) čim se primijeti napadaj angioedema.

Liječnik će podučiti bolesnika ili njegovatelja bolesnika kako sigurno ubrizgati Ikatibant Alpha-Medical pridržavajući se uputa o lijeku.

Liječnik određuje dozu lijeka. Preporučena doza lijeka za odrasle osobe je jedna injekcija (3 ml, 30 mg), a ako ne dođe do ublažavanja simptoma nakon 6 sati, potrebno je potražiti liječnički savjet u vezi s dodatnim injekcijama Ikatibanta Alpha-Medical. U odraslih, unutar 24 sata mogu se dati najviše 2 dodatne injekcije.

Preporučena doza lijeka za djecu i adolescente u dobi od 2 do 17 godina je jedna injekcija od 1 ml do najviše 3 ml na temelju tjelesne težine.

Ikatibant Alpha-Medical je namijenjen za supkutanu injekciju (pod kožu). Svaku štrcaljku treba upotrijebiti samo jedanput.

Ikatibant Alpha-Medical se ubrizgava kratkom iglom u potkožno masno tkivo abdomena (trbuha).

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ikatibant Alpha-Medical?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Ikatibant Alpha-Medical?

Budući da je Ikatibant Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Ikatibant Alpha-Medical može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Ikatibant Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ikatibant Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i esencijalno sličan referentnom lijeku Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Ikatibant Alpha-Medical 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 Ikatibant Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Ikatibant Alpha-Medical 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 Ikatibant Alpha-Medical, 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 Ikatibant Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. travnja 2022. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Ikatibant Alpha-Medical, 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

**Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u
napunjenoj štrcaljki**

(ikatibant)

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 lijeka Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 20. travnja 2022. godine.

Ikatibant Alpha-Medical je indiciran za simptomatsko liječenje akutnih napadaja nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih osoba, adolescenata i djece od navršene 2. godine, koji imaju nedostatak inhibitora C1-esteraze.

Nasljedni (hereditarni) angioedem ili HAE je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje nedostatak ili disfunkcija inhibitora C1-esteraze. Napadaji nasljednog angioedema (HAE) popraćeni su povećanim oslobađanjem bradikininu koji je ključni posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Nasljedni angioedem (HAE) manifestira se kao sporadični napadaji supkutanog i/ili submukoznog edema koji zahvaćaju gornje dišne puteve, kožu i probavni trakt. Napadaj obično traje između 2 i 5 dana.

Ikatibant je selektivni kompetitivni antagonist bradikininog receptora tipa 2 (B2). To je sintetski deka-peptid sa strukturom koja je slična bradikininu, ali s 5 neproteinogenih aminokiselina. Kod HAE, povećane koncentracije bradikininu ključni su posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki 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 Firazyf 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, nositelja odobrenja Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2008. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Ikatibant Alpha-Medical je otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Svaka napunjena štrcaljka od 3 ml sadrži ikatibantacetat koji odgovara količini od 30 mg ikatibanta. Svaki ml otopine sadržava 10 mg ikatibanta.

3 ml Ikatibant Alpha-Medical otopine nalazi se u napunjenoj štrcaljki (prozirno staklo tipa I) s luer-lock spojnikom na vrhu i plastičnom kapicom te polistirenskim potisnim klipom s gumenim sivim čepom (klorobutil) na prednjoj strani i bijelim stražnjim graničnikom od polipropilena.

Igla za potkožnu primjenu (25 G; 16 mm) uključena je u pakiranje.

Dostupna su pakiranja sa jednom napunjenom štrcaljkom i iglom ili sa tri napunjene štrcaljke i tri igle.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid, ledena acetatna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar ikatibantacetat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Ikatibantacetat je bijeli do gotovo bijeli prašak topljiv u pročišćenoj vodi (NLT 100 mg/mL), lako topljiv u metanolu i dimetilsulfoksidu te netopljiv u acetonitrilu i dimetilformamidu.

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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za ikatibantacetat identičan je zahtjevu proizvođača djelatne tvari.

Za provjeru kakvoće djelatne tvari proizvođač lijeka koristi Ph.Eur. metode za opća ispitivanja, USP metode za FT-IR identifikaciju i specifičnu rotaciju, a za ostale parametre ispitivanja preuzima metode proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su odgovarajući podaci o metodama ispitivanja ikatibantacetata od strane proizvođača lijeka.

Rezultati ispitivanja proizvođača lijeka za dvije serije djelatne tvari su unutar predloženog zahtjeva kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 18 mjeseci uz čuvanje na temperaturi od -20 °C ili nižoj u obliku liofiliziranog praška.

II.3 Lijek

Ikatibant Alpha-Medical je bistra i bezbojna otopina, bez vidljivih čestica. pH vrijednost otopine je $5,5 \pm 0,3$ uz osmolalnost od 270 do 330 mOsm/Kg.

Farmaceutski oblik lijeka je otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Kvalitativni sastav isti je sastavu referentnog lijeka Firazyr (ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i voda za injekcije) kao i kvantitativni sastav djelatne tvari.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće je opisan. Odabrane su pomoćne tvari za razvoj stabilne formulacije s dobrim fizikalno-kemijskim svojstvima i kompatibilne s djelatnom tvari.

Kakvoća svih pomoćnih tvari deklarirana je prema važećim Ph. Eur. ili USP monografijama.

Proizvodni postupak uključuje pripremu smjese, miješanje, filtraciju i punjenje, inspekciju, terminalnu sterilizaciju i testiranje.

Postupak je odgovarajuće opisan i validiran na tri serije.

Dostavljen je zahtjev kakvoće za puštanje lijeka 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 tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka koje je provedeno prema priloženom protokolu i u skladu s važećim smjernicama, prihvaćen je rok valjanosti od 24 mjeseca, uz čuvanje na temperaturi do 25°C. Lijek se ne smije zamrzavati.

Ispitivanje fotostabilnosti provedeno na jednoj seriji lijeka prema dostavljenom protokolu. Prema dobivenim rezultatima zaključuje se da je lijek opremljen u primarno pakiranje fotostabilan.

III. NEKLINIČKI PODACI

Ikatibant Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki 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 ikatibanta, 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 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 istu djelatnu tvar (ikatibant), iste koncentracije (10 mg/ml) te isti sastav pomoćnih tvari,
- ispitivani i referentni lijek su istog farmaceutskog oblika,
- ispitivani i referentni lijek primjenjuju se kao supkutana injekcijska otopina.

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 Ikatibant Alpha-Medical.

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 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 Ikatibant Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je terapijska ekvivalentnost lijeka Ikatibant Alpha-Medical 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 lijeka Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki 20. travnja 2022. godine.