

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (levosimendan)

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

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

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

Levosimendan Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Levosimendan Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 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.

Levosimendan Alpha-Medical je koncentrirani oblik lijeka kojega se mora razrijediti prije nego se u obliku infuzije intravenski primjeni bolesniku.

Levosimendan Alpha-Medical primjenjuje se u liječenju zatajenja srca u osoba koje i nadalje teško dišu, unatoč tome što uzimaju druge lijekove da bi se riješili suviška vode u tijelu.

Kako djeluje Levosimendan Alpha-Medical?

Levosimendan Alpha-Medical sadrži djelatnu tvar levosimendan, koja pripada skupini lijekova pod nazivom srčani stimulatori. Ovaj lijek djeluje tako da povećava snagu pumpanja srca i omogućuje krvnim žilama da se opuste. On će smanjiti zastoj krvi u plućima te olakšati krvi i kisiku kolanje tijelom. Levosimendan Alpha-Medical će pomoći olakšati nedostatak zraka nastao kao posljedica teškog zatajenja srca.

Kako se primjenjuje Levosimendan Alpha-Medical?

Levosimendan Alpha-Medical primjenjuje se u obliku infuzije (kapanjem) koja istječe u vene. Iz tog razloga ovaj lijek bolesnik smije primiti samo u bolnici, gdje liječnik može nadzirati zdravstveno stanje bolesnika. O tome koliko lijeka bolesnik treba primiti, odlučit će liječnik. Liječnik će mjeriti kako bolesnik reagira na lijek (primjerice puls, krvni tlak, EKG i pratiti opće stanje bolesnika). Potom će po potrebi promijeniti dozu lijeka. Nakon prestanka liječenja ovim lijekom, liječnik može zadržati bolesnika pod nadzorom 4 - 5 dana.

Liječnik mora povremeno provjeriti kako bolesnik reagira na liječenje Levosimendanom Alpha-Medical. Ako krvni tlak padne, puls se previše ubrza ili se bolesnik ne osjeća dobro, doktor može smanjiti brzinu infuzije.

Smatra li liječnik da bolesniku treba dati veću dozu Levosimendana Alpha-Medical, a da bolesnik pritom nema nuspojava, možda će ubrzati infuziju.

Kako bi potpomogao rad srca, liječnik će bolesniku nastaviti davati infuziju Levosimendana Alpha-Medical dokle god je potrebna. Obično je riječ o 24 sata.

Učinak ovog lijeka na srce trajat će još najmanje 24 sata nakon prestanka infuzije, a može potrajati i daljnjih 7 - 10 dana.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

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

Budući da je Levosimendan Alpha-Medical 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 Levosimendan Alpha-Medical nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Levosimendan Alpha-Medical?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Levosimendan 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 Levosimendan Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Levosimendan Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i esencijalno sličan referentnom lijeku Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Levosimendan 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 Levosimendan Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Levosimendan 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 Levosimendan 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 Levosimendan Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 02. rujna 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Levosimendan 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 rujnu 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml
koncentrat za otopinu za infuziju**

(levosimendan)

Datum: Rujan 2021.

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 Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 02. rujna 2021. godine.

Levosimendan Alpha-Medical indiciran je za kratkotrajno liječenje akutno dekompenziranog teškog kroničnog zatajenja srca (ADHF; od engleskog *Acutely Decompensated Heart Failure*), u slučajevima kada konvencionalno liječenje nije dostatno i kada se smatra primjerenim provesti potpuno liječenje lijekovima inotropnog djelovanja.

Vežući se za srčani troponin C u ovisnosti o koncentraciji kalcija, levosimendan povećava osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij. Levosimendan povećava snagu kontrakcije, no ne oštećuje ventrikularnu relaksaciju. Uz to u glatkom mišiću krvne žile levosimendan otvara kalijeve kanale osjetljive na ATP, uslijed čega nastupa vazodilatacija sistemskih i koronarnih arterija odgovornih za otpor koji krvožilni sustav pruža protoku krvi te sistemskih vena odgovornih za krvožilni kapacitet.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za 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 Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Orion Corporation, Finska koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2000. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Levosimendan Alpha-Medical je koncentrat za otopinu za infuziju. 1 ml koncentrata sadrži 2,5 mg levosimendana.

Lijek je punjen u bočice (od 8 ml) izrađene od stakla tipa I, s gumenim klorobutilnim ili bromobutilnim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskim flip-off zatvaračem.

Pomoćne tvari u lijeku su povidon, bezvodna citratna kiselina i bezvodni etanol.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar levosimendan nije opisana u Europskoj farmakopeji niti u drugim farmakopejama.

Levosimendan je žuti do narančasti kristalini prašak koji je vrlo slabo topljiv u vodi (topljivost pada s pH), slabo topljiv u etanolu i topljiv u dimetil sulfoksidu i tetrahidrofuranu. Levosimendan posjeduje jedan stereogeni centar i on je (-)-izomer specifične optičke skretnje u rasponu od -500° do -650° u 0.5 %tnom tetrahidrofuranu.

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.

Dostavljen je zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za levosimendan koji je većinom usklađen sa zahtjevom kakvoće u dostavljenom ASMF-u.

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

Rezultati ispitivanja proizvođača lijeka za tri 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 36 mjeseci.

II.3 Lijek

Levosimendan Alpha-Medical je bistri koncentrat za otopinu za infuziju žute do narančaste boje, koji prije primjene treba razrijediti.

Razvoj lijeka temeljio se na formulaciji referentnog lijeka *Simdax 2,5 mg/ml concentrate for solution for infusion*. Predmetni lijek ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav kao referentni lijek *Simdax*. Priloženi su usporedni rezultati ispitivanja predmetnog lijeka i referentnog lijeka i rezultati su slični odnosno nema značajnije razlike u kakvoći.

Postupak proizvodnje je nestandardni i sastoji se od pripreme koncentrata za otopinu za infuziju, sterilne filtracije, aseptičkog punjenja u bočicu, zatvaranja bočice gumenim čepom i „flip-off“ kapičom, te pakiranja. Priloženi su odgovarajući podaci o izboru metode sterilizacije lijeka – sterilnoj filtraciji uz aseptičko punjenje.

Kakvoća svih pomoćnih tvari deklarirana je prema važećoj Ph. Eur. Ne koriste se nove pomoćne tvari niti tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

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

Metode ispitivanja lijeka su odgovarajuće opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji metoda u skladu s ICH smjernicom. Također su priloženi odgovarajući podaci o onečišćenjima lijeka kemijskim elementima u skladu s ICH Q3D smjernicom.

Priloženi su rezultati analize za tri 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 bočici od 12 mjeseci uz čuvanje u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nakon razrjeđivanja sa 5%-nom otopinom glukoze dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost do 24 sata na temperaturi od 25 °C i 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja osim u slučaju kada metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije upotrebe odgovornost su korisnika.

Ispitivanjem u stresnim uvjetima potvrđeno da je lijek fotostabilan.

III. NEKLINIČKI PODACI

Levosimendan Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 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 levosimendana, 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 (levosimendan), iste koncentracije (2,5 mg/ml) te isti sastav pomoćnih tvari
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku primjenu.

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 Levosimendan 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 Levosimendan Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka Simdax 2,5 mg/ml concentrate for solution for infusion čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je terapijska ekvivalentnost lijeka Levosimendan 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 Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 02. rujna 2021. godine.