

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju (fenoksimetilpenicilinalij)

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

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

Što je Penon i za što se koristi?

Penon je generički lijek. To znači da je Penon esencijalno sličan referentnom lijeku *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension* 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.

Penon se koristi za liječenje upale sinusa, uha, grla, bronha i pluća u djece do 12 godina starosti.

Kako djeluje Penon?

Djelatna tvar lijeka Penon je fenoksimetilpenicilinalij. To je penicilin (antibakterijski lijek, antibiotik) koji sprječava formiranje stanične stijenke bakterija. Bez stanične stijenke bakterija brzo umire.

Kako se primjenjuje Penon?

Penon prašak za oralnu suspenziju namijenjen je samo za uporabu kroz usta. Doza ovisi o tjelesnoj težini djeteta i težini infekcije. Liječnik će odrediti točnu dozu i dužinu liječenja.

Prije izdavanja, ljekarnik će za bolesnika pripremiti oralnu suspenziju.

Prije uporabe potrebno je dobro protresti bocu kako bi bili sigurni da je suspenzija dobro promiješana.

Oralna suspenzija dozira se priloženom graduiranom žličicom.

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 Penon?

Budući da je Penon generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene, prihvaćen je zahtjev za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije – *BCS-based biowaiver*. Iako je ispitivani lijek u obliku „prašak za oralnu suspenziju“, a referentni „granule za oralnu suspenziju“, s obzirom da su oba namijenjena za rekonstituciju u vodi prije primjene u obliku suspenzije navedeno je prihvatljivo te dodatna ispitivanja za Penon nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Penon?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Penon može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Penon odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Penon odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Penon 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 Penon?

Kako bi se osiguralo da se Penon 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 Penon, 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 Penon

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. travnja 2021. godine.

Lijek je odobren kao proširenje odobrenja prethodno odobrenih lijekova Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete, istog nositelja odobrenja.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Penon, 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 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
(fenoksimetilpenicilinkalij)**

Datum: Lipanj 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 Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 20. travnja 2021. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje infekcija u djece do 12 godina starosti (i/ili do 40 kg tjelesne težine) uzrokovanih bakterijama osjetljivim na penicilin.

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

Djelatna tvar u lijeku Penon je fenoksimetilpenicilinkalij, beta-laktamski antibiotik koji djeluje inhibicijom sinteze stijenke bakterijske stanice. Učinak je baktericidan.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Lijek je odobren kao proširenje odobrenja prethodno odobrenih lijekova Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete, istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension*, nositelja odobrenja Meda AB, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1986. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Penon je prašak za oralnu suspenziju. Jedan mililitar pripremljene suspenzije sadrži 50 mg fenoksimetilpenicilinkalija.

Jedna žličica (5 ml) pripremljene suspenzije sadrži 250 mg fenoksimetilpenicilinkalija.

Lijek je pakiran u bočici od smeđeg stakla (Tip III) s plastičnim zatvaračem s navojem i zaštitnom membranom s unutarnje strane te plastičnom odmjernom žlicom za doziranje, u kutiji. Odmjerna žlica je građuirana na 2,5 ml i 5 ml.

Pomoćne tvari u lijeku su aspartam (E951); fruktoza; povidon (E1201); bezvodni, koloidni, silicijev dioksid; titanijev dioksid (E171); natrijev citrat (E331); citratna kiselina (E330); aroma naranče (sadrži: kukuruzni škrob, arome, sav-rac- α -tokoferol (E 307)); aroma karamele (sadrži: kukuruzni škrob, arome, propilenglikol (E 1520)).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar fenoksimetilpenicilinkalij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Fenoksimetilpenicilinkalij je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak, lako topljiv u vodi i gotovo netopljiv u etanolu (96 %-tni).

Za djelatnu tvar fenoksimetilpenicilinkalij 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.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar u skladu je s Ph. Eur. monografijom za fenoksimetilpenicilinkalij i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka za ispitivanje djelatne tvari koristi metode opisane u farmakopeji te GC metodu za ostatna otapala priloženu uz Ovjernicu. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za više serija fenoksimetilpenicilinkalija. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 5 godina uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C, u opisanom spremniku.

II.3 Lijek

Lijek Penon je bijeli do gotovo bijeli prašak za oralnu suspenziju.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti lijek sličan referentnom lijeku proizvođača Meda AB, Švedska. 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 te arome prihvatljive za primjenu kod djece.

Proizvodni postupak je standardni postupak prosijavanja djelatne i pomoćnih tvari i suhog miješanja te punjenja praška u bočice. Postupak je odgovarajuće opisan i validiran na tri serije praška.

Bioekvivalencijska studija nije provedena već je prijavljen BCS *biowaiver*. Dostavljeni su odgovarajući usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz referentnog lijeka i testne formulacije u 3 medija različitog pH i QC mediju (voda).

Predloženi zahtjevi kakvoće, za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti postavljeni su u skladu s Europskom farmakopejom i smjernicom *Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009) te rezultatima analize serija lijeka i ispitivanja stabilnosti. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za više serija lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem dobivenih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz uvjet čuvanja na temperaturi ne višoj od 25 °C. Rok valjanosti pripremljene suspenzije je 14 dana uz čuvanje u hladnjaku na 2 °C-8 °C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Penon je generički lijek referentnog lijeka *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension* 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 fenoksimetilpenicilina, 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 (*BCS-based biowaiver*) s obzirom da ispitivani lijek zadovoljava uvjete visoke topljivosti i permeabilnosti te je širokog terapijskog raspona.

Smjernica za bioekvivalenciju, Appendix III, navodi da je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije na temelju BCS klasifikacije moguće u slučaju da je pokazana:

- visoka topljivost, potpuna apsorpcija te vrlo brza (>85% u 15 min) ili slično brza *in vitro* disolucija (85% u 30 min) ili
- visoka topljivost, limitirana apsorpcija te vrlo brza *in vitro* disolucija.

S obzirom da je pokazana visoka topljivost i vrlo brza *in vitro* disolucija osnova za *BCS-based biowaiver* (BCS klasa I) je prihvatljiva.

Podnositelj zahtjeva dostavio je i usporedne profile oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka koji također potvrđuju sličnost lijekova.

Iako je ispitivani lijek u obliku „prašak za oralnu suspenziju“, a referentni „granule za oralnu suspenziju“, s obzirom da su oba namijenjena za rekonstituciju u vodi prije primjene u obliku suspenzije, zahtjev za *biowaiver*-om je ocjenjen prihvatljivim.

Lijek Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju može se smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension*, nositelja odobrenja Meda AB, Švedska.

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 Penon.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti uputa o lijeku provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku za lijekove *PrimV 50 mg/ml powder for oral suspension* i *Latimod 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg* filmom obložene tablete, koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Penon odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Primcillin 50 mg/ml granulate for oral suspension* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (*BCS-based biowaiver*) te da su dostavljeni usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Penon s referentnim lijekom.

Lijek je odobren kao proširenje odobrenja prethodno odobrenih lijekova Penon 800 mg filmom obložene tablete i Penon 1000 mg filmom obložene tablete, istog nositelja odobrenja.

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 Penon 50 mg/ml prašak za oralnu suspenziju 20. travnja 2021. godine.