Siječanj 2020., verzija 01.

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
(sufentanil)

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

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

Što je Sufentanil Altamedics i za što se koristi?

Sufentanil Altamedics je generički lijek. To znači da je Sufentanil Altamedics esencijalno sličan referentnom lijeku *Sufenta 10 microgrammes/ 2 ml, solution injectable* 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.

Ovaj lijek se upotrebljava za opću anesteziju, kod oživljavanja, za lokalnu anesteziju ili za ublažavanje boli (analgetik).

Kod odraslih se koristi za lokalnu anesteziju. Primjenjuje se epiduralnim putem. Ta se metoda primjenjuje kod poroda, u općoj kirurgiji i za ublažavanje postoperativne boli.

Kod djece lijek primijenjen u venu, indiciran je za ublažavanje boli kod uvođenja i/ili održavanja uravnotežene opće anestezije u djece iznad jednog mjeseca starosti.
Primijenjen epiduralno, indiciran je za ublažavanje boli nakon općeg kirurškog postupka, torakalnog ili ortopedskog postupka, u djece starije od jedne godine.

Kako djeluje Sufentanil Altamedics?

Sufentanil Altamedics pripada grupi opioidnih anestetika.
Lijek je sintetički opioid s farmakološkim svojstvima agonista μ-opioidnih receptora te vrlo snažan analgetik sličan morfiju (7 do 10 puta snažniji od fentanila kod ljudi).

Kako se primjenjuje Sufentanil Altamedics?

Ovaj lijek smiju primjenjivati isključivo liječnici specijalizirani za anesteziju – reanimaciju, odnosno hitnu medicinu, upoznati s primjenom anestetika, odnosno smije se primjenjivati pod njihovim nadzorom, pod uvjetom da je dostupna sva potrebna oprema za anesteziju – oživljavanje.

Dozu lijeka određuje zdravstveni djelatnik za svakog bolesnika na temelju dobi, tjelesne težine, općeg stanja te vrste primijenjene anestezije.
Lijek se primjenjuje u venu ili u donji dio leđa.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Sufentanil Altamedics?
Budući da je Sufentanil Altamedics 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 Sufentanil Altamedics nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Sufentanil Altamedics?
Budući da je Sufentanil Altamedics generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Sufentanil Altamedics odobren?
HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Sufentanil Altamedics odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Sufenta.* Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Sufentanil Altamedics 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 Sufentanil Altamedics?
Kako bi se osiguralo da se Sufentanil Altamedics 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 Sufentanil Altamedics, 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 Sufentanil Altamedics
Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. studenog 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Sufentanil Altamedics, 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 siječnju 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
(sufentanil)

Datum: Siječanj 2020.

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 Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Altamedics d.o.o., RH, dana 29. studenog 2019. godine.

Sufentanil Altamedics kao analgetik s djelovanjem na središnji živčani sustav namijenjen je za anesteziju i oživljavanje, a može se upotrebljavati kod sljedećih indikacija:

Kod odraslih:

- kao dopunski analgetik tijekom održavanja uravnotežene opće anestezije srednjeg ili dužeg trajanja u kombinaciji s hipnotikom i/ili hlapljivim anestetikom i mišićnim relaksansom,

- kao glavni anestetik za uvođenje i održavanje analgetičke anestezije, uz 100%-tni kisik, tijekom većih kirurških zahvata poput kardiovaskularne kirurgije,

- epiduralnom primjenom, u jednoj ili više doza ili kao infuzija, samostalno ili u kombinaciji s lokalnim anestetikom za kiruršku, opstetricijsku ili postoperativnu analgeziju,

- za produženu sedaciju mehanički ventiliranih bolesnika u jedinicama intenzivne njege i kod oživljavanja.

Kod djece:

- intravenskom primjenom, kao analgetik za uvođenje i/ili održavanje uravnotežene opće anestezije u djece iznad jednog mjeseca starosti,

- epiduralnom primjenom, za postoperativnu analgeziju nakon općeg kirurškog postupka, torakalnog ili ortopedskog postupka u djece starije od jedne godine.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/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 *Sufenta 10 microgrammes/ 2 ml, solution injectable,* nositelja odobrenja Janssen Cilag, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1998. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Sufentanil Altamedics je otopina za injekciju/infuziju koja sadrži 5 mikrograma sufentanila u obliku suflentanilcitrata.
10 ml otopine za injekciju/infuziju nalazi se u ampuli od bezbojnog stakla. Kutija sadrži 10 ampula.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina, voda za injekciju.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar sufentanilcitrat opisana je u Ph. Eur.
Sufentanilcitrat je bijeli do gotovo bijeli prašak, topljiv u vodi, topljiv do umjereno topljiv u alkoholu, umjereno topljiv u acetonu i kloroformu te lako topljiv u metilnom alkoholu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura proizvođača djelatne tvari. 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.

Dostavljen je shematski prikaz puta sinteze i dijagram tijeka postupka proizvodnje
Opis proizvodnog postupka ocijenjen je kao odgovarajući.

Zahtjev kakvoće za sufentanilcitrat proizvođača lijeka je u skladu s monografijom Ph. Eur. za sufentanilcitrat uz dodatno propisano određivanje srodnih tvari HPLC metodom proizvođača.
Propisane granice za sva onečišćenja su odgovarajuće.
Priloženi su rezultati i certifikati analize za 3 serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica i usporedivi između serija.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti 15 serija sufentanilcitrata do 6 mjeseci u ubrzanim uvjetima (40ºC/75 % RH), do najdulje 60 mjeseci u dugoročnim uvjetima (25ºC/60 % RH) i inicijalno u međuuvjetima (30ºC/65 % RH).
Temeljem dostavljenih rezultata prihvaća se *retest* period od 48 mjeseci uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku i pri temperaturi do 25ºC.

II.3 Lijek

Sufentanil Altamedics je bistra i bezbojna otopina, pH 4,5 - 7,0, osmolalnosti oko 290 mOsm/kg.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku *Sufenta 10 microgrammes/2 ml, solution injectable,* nositelja odobrenja Janssen Cilag.

Kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne i pomoćnih tvari su isti kao i kod referentnog lijeka. Dostavljeni su podaci o razvoju formulacije i proizvodnog postupka koji uključuju prihvatljivo obrazloženje za korištenje pomoćnih tvari u formulaciji, kao i podatke o kompatibilnosti lijeka s materijalima proizvodne opreme te materijalima komponenti spremnika.

Postupak proizvodnje lijeka se sastoji od pripreme *bulk* otopine, koja se nakon filtriranja kroz odgovarajuće filtere, puni u sterilizirane i depirogenizirane ampule koje se steriliziraju terminalnom sterilizacijom u autoklavu pri standardnim Ph. Eur. uvjetima.
S obzirom da je količina djelatne tvari u formulaciji (ampuli) ispod 2 %, postupak proizvodnje se smatra nestandardnim postupkom, za što je proizvođač priložio odgovarajuće podatke o validaciji postupka proizvodnje na 3 serije lijeka najveće proizvodne veličine serije.

Priloženi su odgovarajući podaci o pomoćnim tvarima.
Popisane su pomoćne tvari u lijeku čija je kakvoća deklarirana prema Ph. Eur.

Priloženi su zasebni zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrže iste parametre i propisane granice.
Također su dostavljeni podaci o metodama ispitivanja lijeka koje su odgovarajuće validirane.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više proizvodnih serija lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti neotvorenog lijeka odobren je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje lijeka u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon otvaranja ampule, lijek se mora upotrijebiti odmah.
Dostavljeni su i rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka nakon razrjeđivanja te je temeljem dostavljenog utvrđeno da je razrijeđeni lijek stabilan tijekom 24 h pri temperaturi od 25°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva sufentanila su dobro poznata. Budući da je sufentanil dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

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 sufentanila, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Podnositelj zahtjeva nije proveo ispitivanje bioekvivalencije sukladno smjernici *"Guideline On The Investigation of Bioequivalence"* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), s obzirom da su zadovoljeni slijedeći uvjeti:

- ispitivani i referentni lijek sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji te isti sastav pomoćnih tvari,
- ispitivani i referentni lijek su istog farmaceutskog oblika (otopina za injekciju/infuziju),
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku/epiduralnu primjenu.

Ispitivani lijek razvijen je kao esencijalno sličan referentnom lijeku *Sufenta 10 microgrammes/2 ml, solution injectable,* odobrenom u EU te se stoga mogu smatrati terapijskim ekvivalentima jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijekovi. 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 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 Sufentanil Altamedics.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene dvostrukog veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti uputa o lijeku provedenog na „sličnim" uputama o lijeku za *Sufentanil Medipha Sante 5 µg/ml & 50 µg/ml (*sadržaj*) i za Flucloxam 2g/4g (*izgled, dizajn i font*),* koja su prethodno prihvaćena u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Sufentanil Altamedics odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Sufenta 10 microgrammes/2 ml, solution injectable* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Sufentanil Altamedics u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku/epiduralnu primjenu 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 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 Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju 29. studenog 2019. godine.