

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule (flukloksacilin)

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

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

Što je Flukloksacilin Altamedics i za što se koristi?

Flukloksacilin Altamedics je generički lijek. To znači da je Flukloksacilin Altamedics esencijalno sličan referentnom lijeku *Floxapen 500 mg Capsules* 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.

Flukloksacilin se koristi za liječenje širokog spektra infekcija uzrokovanih bakterijama, poput:

- infekcije prsnog koša;
- infekcije grla ili nosa;
- infekcije uha;
- infekcije kože i mekog tkiva;
- meningitisa;
- infekcija probavnog sustava;
- infekcija bubrega, mokraćnog mjehura ili mokraćovoda (cijev koja odvodi mokraću iz mjehura).

Kako djeluje Flukloksacilin Altamedics?

Flukloksacilin Altamedics je antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija uništavanjem bakterija koje ih uzrokuju. Pripada skupini antibiotika zvanih penicilini.

Kako se primjenjuje Flukloksacilin Altamedics?

Flukloksacilin Altamedics su kapsule, uzimaju se kroz usta, s vodom, pola sata do sat vremena prije obroka. Kapsule je potrebno progutati cijele i ne smiju se žvakati.

Doziranje lijeka Flukloksacilin Altamedics ovisi o dobi, tjelesnoj težini i funkciji bubrega bolesnika, kao i o prirodi i težini infekcije.

Uobičajena doza za odrasle i djecu stariju od 10 godina je 1 g do 3 g na dan, podijeljeno u tri do četiri jednake doze.

Uobičajena doza za djecu mlađu od 10 godina je 25-50 mg /kg tjelesne težine u 24 sata. Doza će biti podijeljena u tri do četiri doze.

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 Flukloksacilin Altamedics?

Budući da je Flukloksacilin Altamedics generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Floxapen. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Flukloksacilin Altamedics?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Flukloksacilin Altamedics odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Flukloksacilin Altamedics odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Floxapen. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Flukloksacilin Altamedics veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Flukloksacilin Altamedics?

Kako bi se osiguralo da se Flukloksacilin 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 Flukloksacilin 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 Flukloksacilin Altamedics

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Flukloksacilin Billev 500 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. siječnja 2018. godine.

Dana 08. ožujka 2018. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Altamedics d.o.o. te je naziv lijeka promijenjen u Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Flukloksacilin 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 svibnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule
(flukloksacilin)**

Datum: Svibanj 2018.

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 Flukloksacilin Billev 500 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Billev farmacija vzhod d.o.o., dana 30. siječnja 2018. godine.

Dana 08. ožujka 2018. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Altamedics d.o.o. te je naziv lijeka promijenjen u Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje infekcija uzrokovanih stafilokokima koji luče β -laktamazu i ostalim osjetljivim Gram pozitivnim mikroorganizmima, kao što su streptokoki. Uobičajene indikacije uključuju:

Infekcije kože i mekog tkiva:

- Gnojni čirevi, apscesi, karbunkuli, furunkuli, celulitis, inficirane opekotine, inficirane rane, impetigo, zaštita kožnih presadaka, infektivna stanja kože npr. ulkusi, ekcemi i akne.

Infekcije dišnih putova:

- Pneumonija, plućni apsces, sinusitis, tonzilitis, grlobolja, faringitis, empijem, upala srednjeg i vanjskog uha.

Ostale infekcije uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na flukloksacilin:

- Infekcije mokraćnog sustava, infekcije tankog crijeva i kolona, meningitis.

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

Flukloksacilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik; izoksazolilpenicilin) uskog spektra djelovanja, usmjerenog prvenstveno protiv Gram-pozitivnih organizama, uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze. Flukloksacilin inhibira jedan ili više enzima (koje se često naziva bjelančevinama koje vezuju peniciline, eng. *penicillin-binding proteins*, PBPs) na putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavne strukturne komponente bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana oslabljuje staničnu stijenku, što obično dovodi do lize stanice i njezine smrti.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule 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 Floxapen 500 mg Capsules, nositelja odobrenja Actavis Group PTC ehf., odobrenog prvi put u Europskoj uniji 1979. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Flukloksacilin Altamedics su tvrde kapsule koje sadrže 500 mg flukloksacilina u obliku flukloksacilinnatrija, pakirane su u PVC/PE/PVDC blister s aluminijskom pokrovnom

folijom. Pakiranje lijeka sadrži 10, 16, 20, 24 ili 28 kapsula u blisteru, u aluminijskoj vrećici, u kutiji.

Pomoćne tvari u kapsuli su natrijev škroboglikolat, vrsta A i magnezijev stearat, a u ovojnici kapsule: želatina, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171). Tinta za označavanje sadrži šelak, propilenglikol i crni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar flukloksacilinnatrij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Flukloksacilinnatrij je bijeli ili gotovo bijeli, higroskopan, kristalični prašak, lako topljiv u vodi i metanolu, topljiv u etanolu (96%).

Prijavljena su dva proizvođača djelatne tvari flukloksacilinnatrij te se za oba proizvođača koristi 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 flukloksacilinnatrij je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje za flukloksacilinnatrij kao i dodatne parametre propisane Ovjernicama oba proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za flukloksacilinnatrij oba proizvođača djelatne tvari, a rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ovjernice oba proizvođača flukloksacilinnatrija propisuju period retestiranja djelatne tvari uz uvjet da se djelatna tvar čuva u odgovarajućem spremniku koji je odobren u postupku izdavanja Ovjernice. Proizvođač lijeka, u skladu sa svojom internom procedurom, dodatno provodi retestiranje flukloksacilinnatrija od oba proizvođača svakih 12 mjeseci.

II.3 Lijek

Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule su duguljaste tvrde želatinske kapsule veličine 0, duljine približno 2,5 cm, neprozirnog tijela boje karamele i neprozirne sive kapice, s natpisom „FXN 500“ od crne tinte. Kapsula sadrži zrnati bjelkasti prašak.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti formulaciju koja je ekvivalentna referentnom lijeku Floxapen 500 mg Capsules. Formulacija je vrlo jednostavna te se u lijeku uz djelatnu tvar nalaze još samo dvije pomoćne tvari. Proizvodni postupak je također standardano miješanje djelatne s pomoćnim tvarima te punjenje smjese u kapsule. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Ispitivanjem bioekvivalencije potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog i referentnog lijeka.

Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i Britanskom farmakopejom. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za pet proizvodnih serija lijeka i svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više razvojnih i proizvodnih serija lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Ispitivanje fotostabilnosti lijeka provedeno je u sklopu ispitivanja ubrzane razgradnje lijeka. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje u originalnom pakiranju tj. aluminijskoj vrećici radi zaštite od vlage i svjetlosti na temperaturi ne višoj od 25°C.

Također je provedeno ispitivanje stabilnosti lijeka u blisteru nakon otvaranja aluminijske vrećice (stabilnost lijeka u primjeni). Rezultati su potvrdili da je rok valjanosti lijeka u primjeni, tj. kada je blister čuvan izvan vrećice, 3 mjeseca.

III. NEKLINIČKI PODACI

Flukloksacilin Altamedics je generički lijek referentnog lijeka Floxapen 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 flukloksacilina, 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 ovu generičku aplikaciju dostavljeno je izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Floxapen 500 mg Capsules*, nositelja odobrenja Actavis Group PTC ehf.

Provedeno je randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih kapsula ispitivanog i referentnog lijeka natašte, u 25 odraslih zdravih muških i ženskih ispitanika (starosti 18-55 godina) s periodom ispiranja od 3 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1.0, 1.33, 1.67, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 i 10.0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar flukloksacilin. 24 ispitanika završilo je ispitivanje, nakon što je jedan ispitanik iz osobnih razloga odustao od ispitivanja nakon 1. perioda. Podaci 24 ispitanika uključeni su u farmakokinetičku analizu. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja.

Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [µg/ml/h]	AUC _{0-∞} [µg/ml/h]	C _{max} µg/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	35,66±11,01	39,93±10,67	18,80±6,42	0,83 (0,67-1,67)
Referentni lijek	38,17±14,23	42,6±15,18	21,00±10,28	0,83 (0,50-2,00)
*Omjer (90% CI)	96,04% 84,26% - 109,47%	96,97% 86,13% - 109,17%	96,27% 80,57% - 115,02%	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefiniрани interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni.

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 Flukloksacilin Altamedics.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Flukloksacilin Altamedics odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Floxapen 500 mg Capsules* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između kapsula Flukloksacilin Altamedics i kapsula referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Flukloksacilin Altamedics 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 Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule 08. ožujka 2018. godine.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Prijenos odobrenja	SmPC dio 7. PL dio 6.	16.02.2018.	08.03.2018.	odobreno
Izmjena tip IB A.2b – izmjena naziva lijeka	SmPC dio 1., 4.1. PL dio 1., 2., 3., 4., 5., 6.	02.03.2018.	08.03.2018.	odobreno