

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju (fluorouracil)

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

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

Što je Fluorouracil PharmaS i za što se koristi?

Fluorouracil PharmaS je generički lijek. To znači da je Fluorouracil PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku *Cinkef-U 50 mg/ml Solução injectável* 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.

Fluorouracil PharmaS se koristi u liječenju mnogih zloćudnih bolesti, a osobito karcinoma debelog crijeva i dojke. Može se primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka ili zračenjem.

Kako djeluje Fluorouracil PharmaS?

Fluorouracil PharmaS sadrži djelatnu tvar fluorouracil koja je protutumorski lijek te se koristi u kemoterapiji.

Kako se primjenjuje Fluorouracil PharmaS?

Fluorouracil PharmaS je otopina za injekciju/infuziju, namijenjen je samo za bolničku primjenu. Može se primjenjivati u venu ili u arteriju. Ako se primjenjuje u venu, može se primijeniti kao injekcija (korištenjem štrcaljke) ili infuzija (spora injekcija dripom). Ako se primjenjuje u arteriju, primijenit će se u obliku infuzije. Ako se primjenjuje u obliku infuzije, lijek će se razrijediti prije primjene.

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Fluorouracil PharmaS. Doza će ovisiti o zdravstvenom stanju i tjelesnoj težini bolesnika, o tome je li bolesnik nedavno bio podvrgnut kirurškom zahvatu te o funkciji koštane srži, jetre i bubrega.

Liječnik će na temelju krvnih pretraga ustanoviti stanje funkcije koštane srži, jetre i bubrega bolesnika.

Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 1 gram.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Fluorouracil PharmaS?

Budući da je Fluorouracil PharmaS generički lijek koji se primjenjuje intravenski u obliku vodene otopine i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Fluorouracil PharmaS nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Fluorouracil PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Fluorouracil PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Fluorouracil PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Cinkef-U*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Fluorouracil PharmaS 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 Fluorouracil PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Fluorouracil PharmaS 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 Fluorouracil PharmaS, 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 Fluorouracil PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. lipnja 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Fluorouracil PharmaS, 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 srpnju 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za
injekciju/infuziju
(fluorouracil)**

Datum: Srpanj 2024.

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 Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 26. lipnja 2024. godine.

Ovaj lijek je indiciran u palijativnom liječenju malignih bolesti, osobito karcinoma debelog crijeva i dojke, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku fluorouracil je analog uracila, komponente ribonukleinske kiseline. Lijek djeluje kao antimetabolit. Nakon unutarstanične konverzije u aktivni deoksinukleotid, interferira sa sintezom DNK blokirajući metilaciju deoksiuridilske kiseline u timidilsku kiselinu, putem enzima timidilat sintetaze. Fluorouracil se također može ugraditi i u RNK, interferirajući sa sintezom RNK.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fluorouracil PharmaS 50 mg/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 *Cinkef-U 50 mg/ml Solução injectável*, nositelja odobrenja Laboratórios Pfizer, Lda., koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 1997. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Fluorouracil PharmaS je otopina za injekciju/infuziju, koja u 1 ml sadrži 50 mg fluorouracila (u obliku natrijeve soli nastale „in situ“). Pakiran je u staklene bočice od 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml ili 100 ml, a pakiranje lijeka sadrži 1 bočicu u kutiji.

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

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar fluorouracil opisana je u Europskoj farmakopeji.

Fluorouracil je bijeli ili gotovo bijeli, kristalinični prašak, umjereno topljiv u vodi, teško topljiv u alkoholu, gotovo netopljiv u kloroformu i eteru.

Za djelatnu tvar fluorouracil 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 fluorouracil je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisano ispitivanje proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za sedam serija fluorouracila. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 60 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Fluorouracil PharmaS otopina za injekciju/infuziju je bistra bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti u rasponu 8,6 do 9,4.

Cilj razvoja lijeka Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju bio je razviti generički lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Cinkef-U 50 mg/ml Solução injectável*, nositelja odobrenja Laboratórios Pfizer, Lda. Fluorouracil PharmaS ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek, a ispitivani i referentni lijek razlikuju se samo u sastavu pomoćnih tvari koje nemaju utjecaj na bioraspoloživost lijeka. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Priloženi su usporedni rezultati ispitivanja lijeka Fluorouracil PharmaS i referentnog lijeka *Cinkef-U* i rezultati su slični, odnosno nema značajnije razlike u kakvoći lijekova.

Postupak proizvodnje lijeka je nestandardan, uključuje sterilnu filtraciju i punjenje bočica u aseptičkim uvjetima. Odgovarajuće je opisan uz navedena ispitivanja procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće propisani su svi parametri relevantni za sterilni parenteralni lijek, u skladu s ICH smjernicama i Ph. Eur.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za serije lijeka svih veličina bočica. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim ICH smjernicama na više serija lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti neotvorenog lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C i u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek se ne smije držati u hladnjaku ili zamrzavati.

Ispitana je i stabilnost lijeka razrijeđenog u 5 % otopini glukoze, u 0,9 % otopini natrijeva klorida ili vodi za injekcije pri koncentraciji od 0,98 mg/ml fluorouracila. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti razrijeđenih otopina prihvaćen je rok valjanosti lijeka nakon razrjeđivanja od 24 sata na temperaturi ispod 25 °C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Fluorouracil PharmaS je generički lijek referentnog lijeka *Cinkef-U* 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 fluorouracila, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske. Stoga nova procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Fluorouracil PharmaS razvijen je kao esencijalno sličan referentnom lijeku *Cinkef-U 50 mg/ml Solução injectável*, nositelja odobrenja Laboratórios Pfizer, Lda.

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek, a ispitivani i referentni lijek razlikuju se samo u sastavu pomoćnih tvari koje nemaju utjecaj na bioraspoloživost lijeka. Stoga se lijek Fluorouracil PharmaS može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. 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 Fluorouracil PharmaS.

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 Fluorouracil PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Cinkef-U 50 mg/ml Solução injectável* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Fluorouracil PharmaS u trenutku primjene vodena otopina i da 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 Fluorouracil PharmaS 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju 26. lipnja 2024. godine.