

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Kasprofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Kasprofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (kasprofunginacetat)

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

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

Što je Kasprofungin Ligula Pharma i za što se koristi?

Kasprofungin Ligula Pharma je generički lijek. To znači da je Kasprofungin Ligula Pharma esencijalno sličan referentnim lijekovima Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70 mg prašak za 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.

Kasprofungin Ligula Pharma se koristi za liječenje sljedećih infekcija u djece, adolescenata i odraslih:

- ozbiljne gljivične infekcije u tkivima ili organima (nazvane „invazivna kandidijaza“). Tu infekciju uzrokuje gljivica (kvasac) pod nazivom Candida. Osobe koje bi mogle dobiti ovu vrstu infekcije uključuju osobe koje su nedavno operirane ili osobe čiji je imunološki sustav oslabljen. Vrućica i zimica koje ne reagiraju na antibiotike su najčešći znakovi ovog tipa infekcije.
- gljivične infekcije nosa, nosnih sinusa ili pluća (nazvane „invazivna aspergiloza“) ukoliko drugi antimikotici nisu pomogli ili su uzrokovali pojavu nuspojava. Ovu infekciju uzrokuje plijesan pod nazivom Aspergillus. Osobe koje bi mogle dobiti ovu vrstu infekcije uključuju osobe koje primaju kemoterapiju, osobe koje su imale transplantaciju ili osobe čiji je imunološki sustav oslabljen.
- stanja u kojima postoji sumnja na gljivičnu infekciju, ako imate vrućicu i smanjeni broj bijelih krvnih stanica, koja nisu poboljšana nakon terapije antibioticima. Osobe u kojih postoji rizik od gljivične infekcije uključuju osobe koje su nedavno operirane i osobe čiji je imunološki sustav oslabljen.

Kako djeluje Kaspofungin Ligula Pharma?

Kaspofungin Ligula Pharma sadrži djelatnu tvar kaspofungin, koji pripada skupini lijekova koji se zovu antimikotici. Kaspofungin Ligula Pharma djeluje na gljivice čineći njihovu staničnu stijenku krhkom i sprečavajući njihov rast. Na taj način zaustavlja širenje infekcije i daje prirodnoj obrani tijela priliku da se riješi infekcije.

Kako se primjenjuje Kaspofungin Ligula Pharma?

Kaspofungin Ligula Pharma je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, uvijek će ga pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

Kaspofungin Ligula Pharma se primjenjuje jedanput na dan, sporom injekcijom u venu (intravenska infuzija) tijekom približno sat vremena.

Liječnik će odrediti točnu dozu i trajanje liječenja. Uobičajeno liječenje u odraslih bolesnika započinje udarnom dozom od 70 mg, a nakon toga se nastavlja s dozom od 50 mg jedanput na dan. U bolesnika težih od 80 kg preporučuje se nakon početne udarne doze od 70 mg nastaviti s dozom od 70 mg kaspofungina jedanput na dan.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Kaspofungin Ligula Pharma?

Budući da je Kaspofungin Ligula Pharma 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 Kaspofungin Ligula Pharma nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Kaspofungin Ligula Pharma?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Kaspofungin Ligula Pharma može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Kaspofungin Ligula Pharma odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Kaspofungin Ligula Pharma odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Cancidas. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Kaspofungin Ligula Pharma 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 Kaspofungin Ligula Pharma?

Kako bi se osiguralo da se Kaspofungin Ligula Pharma 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 Kaspofungin Ligula Pharma, 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 Kaspofungin Ligula Pharma

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Kaspofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Kaspofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. siječnja 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Kaspofungin Ligula Pharma, 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 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Kaspofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat
za otopinu za infuziju**

**Kaspofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat
za otopinu za infuziju
(kaspofunginacetat)**

Datum: Siječanj 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 lijekova Kaspofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Kaspofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Ligula Pharma d.o.o., dana 17. siječnja 2024. godine.

Ovaj lijek je indiciran za:

- Liječenje invazivne kandidijaze u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika.
- Liječenje invazivne aspergiloze u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje ili ne podnose amfotericin B, lipidne pripravke amfotericina B i/ili itrakonazol. Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana uzimanja terapijskih doza učinkovite antifungalne terapije.
- Empirijsko liječenje za pretpostavljene gljivične infekcije (npr. *Candida* ili *Aspergillus*) u odraslih ili pedijatrijskih febrilnih bolesnika s neutropenijom.

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

Djelatna tvar u lijeku Kaspofungin Ligula Pharma, kaspofunginacetat, je polusintetski lipopeptidni (ehinokandin) spoj koji se sintetizira iz fermentacijskog produkta *Glarea lozoyensis*. Kaspofungin acetat inhibira sintezu beta (1,3)-D-glukana, esencijalne sastavnice stanične stijenke mnogih filamentoznih gljivica i kvasaca. Beta (1,3)-D-glukan se ne nalazi u stanicama sisavaca.

Pokazalo se da kaspofungin ima fungicidno djelovanje protiv kvasaca roda *Candida*. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da izlaganje *Aspergillus* kaspofunginu dovodi do lize i smrti hifa na vrhovima i mjestima grananja na kojima se odvija rast i dioba stanice.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Kaspofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Kaspofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za 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 referentnih lijekova Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme B.V., koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 2001. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Kasprofungin Ligula Pharma je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Jedna bočica s praškom sadrži 50 mg kasprofungina (u obliku kasprofunginacetata), odnosno 70 mg kasprofungina (u obliku kasprofunginacetata). Pakiranje sadrži jednu bočicu u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev hidroksid (za podešavanje pH), saharoza, acetatna kiselina i manitol.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar kasprofunginacetat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Kasprofunginacetat je bijeli ili gotovo bijeli prašak, lako topljiv u vodi i etanolu, gotovo netopljiv u acetonitrilu ili etilnom acetatu.

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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za kasprofunginacetat je u skladu sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka koristi metode koje su usklađene s metodama proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za više serija djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na 6 serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 24 mjeseca, uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku na temperaturi ispod -70 °C, zaštićeno od svjetlosti.

II.3 Lijek

Kasprofungin Ligula Pharma prije rekonstitucije je bijeli do bjelkasti kompaktni prašak. Nakon rekonstitucije s 10,5 ml vode za injekciju prašak se potpuno otopi i dobiva se bistra otopina.

Proizvođač je razvio lijek Kasprofungin Ligula Pharma kao generički lijek referentnih lijekova Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme B.V.. Kasprofungin Ligula Pharma ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari te isti kvalitativni sastav pomoćnih tvari kao i referentni lijek. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Priloženi su usporedni rezultati ispitivanja lijeka Kaspofungin Ligula Pharma i referentnih lijekova Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Priloženi rezultati ukazuju na to da je kakvoća izabrane formulacije slična referentnim lijekovima, odnosno da nema značajnije razlike u kakvoći lijekova.

Postupak proizvodnje je nestandardni postupak budući da uključuje liofilizaciju i aseptički postupak proizvodnje (uz membransku filtraciju). Odgovarajuće je opisan uz navedena ispitivanja procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljen je zahtjev kakvoće u roku valjanosti lijeka koji sadrži iste parametre kao i zahtjev kakvoće pri puštanju lijeka u promet. Zahtjevom kakvoće propisani su svi parametri relevantni za ovaj farmaceutski oblik, 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 po tri serije svake jačine lijeka (proizvodne veličine). Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim ICH smjernicama na po tri proizvodne serije svake jačine lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti neotvorenog lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje na temperaturi 2-8 °C.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti rekonstituirane otopine lijeka (s 10,5 ml vode za injekcije) do 24 sata pri 25 °C. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je navod u SmPC-u o fizikalno-kemijskoj stabilnosti rekonstituirane otopine od 24 sata pri 25 °C uz čuvanje zaštićeno od svjetlosti.

Priloženi su i rezultati ispitivanja stabilnosti po jedne serije lijeka jačine 50 mg i 70 mg (nakon puštanja u promet i na kraju roka valjanosti) rekonstituirane s vodom za injekcije i dalje razrijeđene s 0,9 % ili 0,225 % otopinom NaCl ili Ringer laktat otopinom do koncentracija 0,14 mg/ml i 0,47 mg/ml za jačinu 50 mg i 0,14 mg/ml i 0,34 mg/ml za jačinu 70 mg, do 24 sata pri 25 °C i do 48 sati pri 2-8 °C. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je navod u SmPC-u o fizikalno-kemijskoj stabilnosti razrijeđene rekonstituirane otopine od 24 sata pri 25 °C ili 48 sati pri 2-8 °C uz čuvanje zaštićeno od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Kaspofungin Ligula Pharma je generički lijek referentnog lijeka Cancidas 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 kaspofungina, 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

Kasprofungin Ligula Pharma razvijen je kao esencijalno sličan referentnim lijekovima Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme B.V.

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 namijenjene za intravensku primjenu, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijekovi Kasprofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Kasprofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari te isti kvalitativni sastav pomoćnih tvari kao i referentni lijekovi pa se mogu smatrati terapijskim ekvivalentom 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 Kasprofungin Ligula Pharma.

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.).

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 Kasprofungin Ligula Pharma odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnih lijekova Cancidas 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Cancidas 70

mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Kaspofungin Ligula Pharma 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 lijekova Kaspofungin Ligula Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Kaspofungin Ligula Pharma 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju 17. siječnja 2024. godine.