

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju (vekuronijev bromid)

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

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

#### Što je Veculex i za što se koristi?

Veculex je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar vekuronijev bromid dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Veculex pripada skupini lijekova koji opuštaju mišiće (mišićni relaksansi), a koristi se tijekom operacije kao dio opće anestezije. Tijekom operacije mišići moraju biti potpuno opušteni, zbog čega je kirurgu lakše provesti zahvat. Veculex se koristi za opuštanje mišića u odraslih, djece i adolescenata (2 – 17 godina) te u novorođenčadi i male djece (0 dana – 23 mjeseca).

#### Kako djeluje Veculex?

Veculex sadrži djelatnu tvar vekuronijev bromid, koja pripada skupini lijekova koji opuštaju mišiće (mišićni relaksansi).

Uobičajeno, živci šalju poruke koje se nazivaju impulsi, u mišiće. Veculex djeluje tako što blokira prijenos tih impulsa, zbog čega se mišići opuštaju. Budući da se i mišići za disanje također opuštaju, potrebna je pomoć pri disanju (umjetna ventilacija) tijekom i nakon operacije, dok bolesnik ne počne ponovo samostalno disati.

#### Kako se primjenjuje Veculex?

Veculex je prašak za otopinu za injekciju/infuziju, primjenjuje ga liječnik nakon odgovarajuće pripreme otopine, u venu, ili kao jednokratnu injekciju ili kontinuiranu infuziju.

Veculex se daje prije ili tijekom operacije. Odgovarajuću dozu odredit će liječnik. Uobičajena početna doza je 0,08 do 0,1 mg/kg vekuronijevog bromida, a djelovanje traje od 24 do 60 minuta. Tijekom zahvata liječnik će provjeravati djeluje li lijek još uvijek te će prema potrebi primijeniti dodatne doze lijeka.

Doza ovisi o različitim čimbenicima. Oni uključuju: mogućnost interakcije s drugim lijekovima, očekivano trajanje operacije, dob i zdravstveno stanje bolesnika.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Veculex?**

Budući da je vekuronijev bromid dobro poznata djelatna tvar i njegova uporaba je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature.

Dostavljeni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene vekuronijevog bromida.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Veculex?**

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

### **Na koji način je lijek Veculex odobren?**

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više nekliničkih i kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže vekuronijev bromid. Dokazana je primjena djelatne tvari u Europskoj uniji u vremenskom periodu duljem od deset godina te se može smatrati da vekuronijev bromid ima provjerenu medicinsku primjenu.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Veculex odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Veculex veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Veculex?**

Kako bi se osiguralo da se Veculex 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 Veculex, 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 Veculex**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. lipnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Veculex, 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 kolovozu 2021.

**Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

**Znanstvena rasprava**

**Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
(vekuronijev bromid)**

**Datum: Kolovoz 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 Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Altamedics d.o.o., dana 16. lipnja 2021. godine.

Veculex je indiciran kao dodatak općoj anesteziji, za olakšavanje endotrahealne intubacije i za omogućavanje relaksacije poprečno prugastih mišića tijekom operacijskog zahvata u odraslih, novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata.

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

Vekuronijev bromid je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator. Prema kemijskoj strukturi je aminosteroid 1-(3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diacetoksi-2 $\beta$ -piperidino-5 $\alpha$ -androstan-16 $\beta$ -yl)-1 metilpiperidinijev bromid.

Vekuronijev bromid blokira prijenos impulsa između motoričkog živčanog završetka i poprečnoprugaste muskulature vezujući se kompetitivno s acetilkolinom za nikotinske receptore smještene na motoričkoj završnoj ploči poprečnoprugastog mišića.

Za razliku od depolarizirajućih neuromuskularnih blokatora, kao što je sukcinilkolin, vekuronij ne uzrokuje mišićne fascikulacije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Veculex je prašak za otopinu za injekciju/infuziju, pakiran u bezbojnu staklenu bočicu (staklo tip I) s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim (flip-off) zaštitnim poklopcem. Jedna kutija sadrži 10 bočica koje sadrže po 10 mg vekuronijevog bromida.

Pomoćne tvari u lijeku su L-alanin i citratna kiselina, hidrat.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar vekuronijev bromid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Vekuronijev bromid je bijeli do bjelkasti kristalični prašak, teško topljiv u vodi i acetonu, umjereno topljiv u etanolu.

Vekuronijev bromid je higroskopna tvar, ne pokazuje polimorfizam, te ima 10 kiralnih centara.

Za djelatnu tvar vekuronijev bromid 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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar vekuronijev bromid u skladu je s monografijom Ph. Eur. i zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka koristi farmakopejske metode analize, dok su za dodatna ispitivanja koja nisu propisana monografijom priloženi opisi metoda i odgovarajući podaci o validaciji metoda.

Priloženi su certifikati analize za serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće. Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 18 mjeseci.

### **II.3 Lijek**

Veculex je bijeli liofilizat.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti prašak za otopinu za injekciju s vekuronijevim bromidom uz korištenje što manje pomoćnih tvari. Korištene pomoćne tvari su farmakopejske i uobičajeno se koriste u injekcijskim formulacijama. Izbor metode sterilizacije odgovarajuće je obrazložen.

Provedeno je ispitivanje stabilnosti rekonstituirane otopine u staklenoj bočici, do 24 sata na sobnoj temperaturi. Prašak je rekonstituiran s vodom za injekcije, 5 %tnom otopinom glukoze i 0,9 %tnom otopinom natrijevog klorida. Također je provedeno ispitivanje stabilnosti razrijeđene rekonstituirane otopine u LDPE boci (boca infuzijske otopine), do 24 sata na sobnoj temperaturi. Rekonstituirana otopina je razrijeđena u 250 ml vode za injekcije, 5 %tne otopine glukoze ili 0,9 %tne otopine natrijevog klorida. S obzirom na priložene rezultate i obrazloženja proizvođača, može se zaključiti da su rekonstituirana otopina i rekonstituirana razrijeđena otopina stabilne 24 sata pri sobnoj temperaturi. Podaci o roku valjanosti te uvjetima čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja uvršteni su u informacije o lijeku.

Proizvodni postupak se sastoji od pripreme bulk otopine, filtriranja otopine kroz dvostruki 0,2 µm filter, punjenja u bočice, liofilizacije i pakiranja. Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačeni odgovarajući parametri procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje serije lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrže iste parametre, a razlika je samo u propisanim granicama za srodne tvari. Zahtjevi kakvoće su u skladu s Ph. Eur. i smjernicom ICH Q6A.

Priloženi su rezultati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri proizvodne serije lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Nisu dostavljeni rezultati ispitivanja fotostabilnosti lijeka, u skladu s ICH Q1B, već se proizvođač pozvao na monografije Ph. Eur. za vekuronijev bromid i BP za *Vecuronium Bromide for Injection* koje propisuju da se djelatna tvar i lijek moraju čuvati zaštićeni od svjetlosti. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci uz čuvanje zaštićeno od svjetlosti u originalnom pakiranju.

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Lijek Veculex odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe te se dokumentacija temelji na literaturnim podacima. Djelatna tvar, vekuronijev bromid, poznate je djelotvornosti i sigurnosti primjene te joj je utvrđena dugotrajna medicinska primjena od najmanje deset godina u Europskoj uniji.

#### III.2 Farmakologija

Dostavljen je opsežan pregled nekliničkih studija primarne farmakodinamike, farmakologije sigurnosti primjene i farmakodinamičkih interakcija. Neklinički stručnjak navodi kako ispitivanja sekundarne farmakodinamike vekuronija nisu dostupna, što je prihvatljivo zbog dugotrajne kliničke primjene lijeka.

#### III.3 Farmakokinetika

Dostavljen je opis farmakokinetike vekuronija na temelju dostupnih literaturnih referenci. Farmakokinetička svojstva vekuronija su dobro poznata i istražena u dugotrajnoj kliničkoj praksi. Važnost kliničkih podataka nadilazi nekliničke.

#### III.4 Toksikologija

##### Genotoksičnost

Vekuronij nije imao mutagene učinke *in vitro* u Amesovom testu u koncentracijama jednakim ili nižim od 1 mg/plate.

Pri terapijskoj dozi od 0,1 µg/kg vekuronij nije uzrokovao strukturne promjene ili promjene u broju kromosoma (studija s mišjim leukocitima).

Vekuronij nije pokazao genotoksična svojstva u *in vivo* mikronukleus testu na štakorima u dozi od 0,36mg/kg.

Zaključno, vekuronij nije pokazao mutageni ni genotoksični potencijal u standardnim *in vitro* i *in vivo* testovima.

### Kancerogenost

Nisu pronađena ispitivanja kancerogenosti vekuronija. U ispitivanjima genotoksičnosti vekuronij je bio negativan, a u ispitivanjima ponovljenih doza nije pokazao kancerogeni potencijal. Prema saznanjima iz dostupne znanstvene literature i dugotrajne kliničke prakse, vekuronij se ne smatra kancerogenim spojem.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Dostupno je tek nekoliko studija o reproduktivnoj i razvojnoj toksičnosti vekuronija. Rezultati tih studija pokazuju kako vekuronij nema embriotoksični i teratogeni potencijal.

## **III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

Podnositelj je prilagodio Fpen vrijednost prema prevalenciji, odnosno broju operacija prema broju stanovnika (Njemačka 2016. godine). Preračunata PEC<sub>sw</sub> bila je ispod granice od 0,01 µg/L, pa ispitivanja faze II nisu provedena. Priloženi su podaci o potrošnji prema kojima je vidljivo kako u proteklih nekoliko godina nije bilo porasta potrošnje ove djelatne tvari u Njemačkoj. Pretragom javno dostupne literature nisu pronađeni podaci o drugim lijekovima s istom djelatnom tvari koji bi ukazivali da ovaj lijek može imati povećani rizik za okoliš.

## **III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima**

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

# **IV. KLINIČKI PODACI**

## **IV.1 Uvod**

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene, dostavljena klinička dokumentacija sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

## **IV.2 Farmakokinetika**

Podnositelj zahtjeva nije dostavio ispitivanja farmakokinetike što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Farmakokinetički profil opisan je na temelju literaturnih referenci.

Farmakokinetika vekuronija odgovara farmakokinetičkom modelu tri odjeljka.

Vekuronij se brzo raspodjeljuje u izvanstanični prostor. Poluvrijeme distribucije je 2.9 minuta za veću, odnosno 2.8 minuta za manju dozu.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>dss</sub>) je varijabilan, 0.19-0.51 l/kg. Do 30% vekuronija se veže za proteine plazme.

Vekuronij se metabolizira u jetri i ima aktivne metabolite. Glavni metabolit 3,17-dezacetilvekuronij je samo 2% potentan kao neizmijenjeni vekuronij, a 3-dezacetilvekuronij je potentan 80% kao neizmijenjeni vekuronij.

Većina lijeka se izluči u nepromijenjenom obliku. Glavni put izlučivanja vekuronija je eliminacija putem žuči. Preko bubrega se izluči do 30% vekuronija. Poluvrijeme eliminacije je 83 min.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Podnositelj zahtjeva nije dostavio ispitivanja farmakodinamike što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Farmakodinamički profil opisan je na temelju literaturnih referenci.

Vekuronij se kompetitivno natječe s acetilkolinom za isto vezno mjesto na nikotinskim kolinergičkim receptorima.

Vezanjem za nikotinske kolinergičke receptore blokira fiziološku neuromišićnu transmisiju. Vekuronij blokira učinak acetilkolina i u održavanju mišićnog tonusa i izvedbi voljnih mišićnih kontrakcija.

Antagonizam acetilkolina i neuromuskularna blokada od strane vekuronija se može poništiti primjenom inhibitora acetilkolinesteraze kao što su neostigmin, edrofonium i priridostigmin. Neuromuskularna blokada se može poništiti i primjenom sugamdeksa. Sugamadeks se selektivno veže sa vekuronijom i stvara kompleks te na taj način smanjuje dostupnu količinu vekuronija koja se može vezati na nikotinske kolinergičke receptore.

Rezidualna neuromuskularna blokada je povezana sa respiratornim komplikacijama.

Prema priloženoj literaturi, s obzirom da je vekuronij visoko selektivan za acetilkolinske receptore na neuromuskularnoj spojnici, ima neznatne učinke na kardiovaskularni sustav. Može doći do klinički neznčajnog smanjivanja krvnog tlaka i srčane frekvencije s vekuronijem.

### **IV.4 Klinička djelotvornost**

Podnositelj zahtjeva nije dostavio vlastita klinička ispitivanja što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Klinička djelotvornost opisana je na temelju literaturnih podataka.

Podnositelj zahtjeva je priložio 49 referenci koje se odnose na primjenu lijeka u odraslih.

Unutar 90 do 120 sekundi nakon intravenske primjene doze od 0,08 do 0,10 mg/kg vekuronija, postižu se dobri do odlični uvjeti za endotrahealnu intubaciju, a tijekom 3 -4 min. nakon primjene te doze postiže se opća paraliza mišića dovoljna za bilo koju vrstu operativnog zahvata. Kad se lijek vekuronij primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, stanje ravnoteže neuromuskularnog bloka od 90% može se održavati dodavanjem lijeka u konstantnom omjeru i bez klinički značajnog produljenja vremena oporavka od neuromuskularnog bloka nakon završetka infuzije.

Vekuronij se može primijeniti za kratke, srednje i dugotrajne operacijske zahvate.

Prema priloženoj literaturi moguće je dulje djelovanje vekuronija u starijih osoba nego u mlađih.

Mlađa i starija djeca zahtijevaju veće doze (u odnosu na tjelesnu težinu) kada se usporede sa odraslima za postizanje istog stupnja opuštenosti mišića. Nastup djelovanja vekuronija je brži,



trajanje djelovanja je kraće, a vrijeme oporavka je kraće u mlađe i starije djece nego u odraslih.

#### **IV.5 Klinička sigurnost**

Podnositelj zahtjeva nije dostavio vlastita klinička ispitivanja što je prihvatljivo s obzirom na predloženu zakonsku osnovu. Klinička sigurnost opisana je na temelju literaturnih podataka.

Dostavljen je osvrt na nuspojave te podaci o ostalim aspektima sigurnosti primjene lijeka. Najuobičajnije nuspojave vekuronija su promjene vitalnih funkcija i produljena neuromuskularna blokada. Produljena neuromuskularna blokada se može manifestirati od slabosti skeletnih mišića do produbljene i produljene paralize skeletnih mišića.

Podnositelj je izvješćem kliničkog stručnjaka i dokumentacijom na prihvatljiv način potkrijepio prijedlog informacija o sigurnosti primjene u informacijama o lijeku.

#### **IV.6 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.

#### **IV.7 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 Veculex.

### **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 provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku za *Vecuronium SUN 10 mg powder for solution for injection/infusion* i *Flucloxacim 2 g and 4 g powder for solution for injection or infusion*, koja su prethodno prihvaćena.

### **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji, za što su

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

dostavljeni literaturni podaci. Odnos koristi i rizika primjene lijeka Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju ocijenjen je pozitivnim u odobrenim indikacijama.

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 Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju 16. lipnja 2021. godine.