

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (gemcitabin)

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

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

Što je Gemcitabin PharmaS i za što se koristi?

Gemcitabin PharmaS je hibridni generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Gemzar 200 mg, Powder for solution for infusion* koji sadrži istu djelatnu tvar, a razlikuju se farmaceutskim oblikom i jačinom. 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. S obzirom da se generički i referentni lijek razlikuju u farmaceutskom obliku i u jačini koristi se izraz hibridni generički lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Gemcitabin PharmaS se može davati kao samostalna terapija ili u kombinaciji s protutumorskim lijekovima, ovisno o tipu raka.

Gemcitabin PharmaS se koristi u liječenju sljedećih tipova raka:

- raka pluća nemalih stanica (eng. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa cisplatinom.
- karcinoma gušterače.
- karcinoma dojke, u kombinaciji s paklitakselom.
- karcinoma jajnika, u kombinaciji sa karboplatinom.
- karcinoma mokraćnog mjehura, u kombinaciji s cisplatinom.

Kako djeluje Gemcitabin PharmaS?

Gemcitabin PharmaS pripada skupini lijekova koju zovemo „citotoksici“. Ovi lijekovi sprječavaju diobu stanica, uključujući i stanica raka.

Kako se primjenjuje Gemcitabin PharmaS?

Gemcitabin PharmaS bolesnik će uvijek primiti u obliku intravenske infuzije. Infuzija će trajati približno 30 minuta.

Preporučena doza lijeka Gemcitabin PharmaS iznosi 1000-1250 mg po kvadratnom metru površine tijela bolesnika. Površina tijela izračunava se na temelju podataka o visini i težini bolesnika. Liječnik će na temelju površine izračunati odgovarajuću dozu za bolesnika. Doza

se može prilagoditi ili se liječenje može odgoditi ovisno o broju krvnih stanica općem stanju bolesnika.

Učestalost davanja infuzije lijeka Gemcitabin PharmaS ovisi o vrsti karcinoma.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Gemcitabin PharmaS?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Gemcitabin PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Gemcitabin PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Gemcitabin PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i esencijalno sličan referentnom lijeku *Gemzar 200 mg, Powder for solution for infusion*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Gemcitabin 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 Gemcitabin PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Gemcitabin 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 Gemcitabin 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 Gemcitabin PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. lipnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Gemcitabin 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 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml
koncentrat za otopinu za infuziju**

(gemcitabin)

Datum: Srpanj 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 Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 21. lipnja 2021. godine.

Gemcitabin je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom gušterače.

Gemcitabin je u kombinaciji sa cisplatinom indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura te kao prva linija liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (eng. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapija gemcitabinom može se razmotriti u starijih bolesnika ili bolesnika s ocjenom općeg stanja 2 (eng. *performance status*).

Gemcitabin je, u kombinaciji s karboplatinom, indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim epitelnim karcinomom jajnika, kod kojih je došlo do recidiva bolesti nakon intervala bez recidiva od najmanje 6 mjeseci nakon prve linije liječenja na bazi platine.

Gemcitabin je, u kombinaciji s paklitakselom, indiciran za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno recidivnim ili metastatskim karcinomom dojke s recidivom bolesti koji se pojavio nakon adjuvantne/neadjuvantne kemoterapije. Prethodna kemoterapija trebala je uključivati jedan od antraciklina, osim ako je klinički kontraindiciran.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju dano je na temelju članka 32. 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 hibridni generički lijek referentnog lijeka *Gemzar 200 mg, Powder for solution for infusion*, nositelja odobrenja Eli Lilly and Company Limited, UK, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1995. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Gemcitabin PharmaS je koncentrat za otopinu za infuziju. 1 ml koncentrata sadrži 100 mg gemcitabina u obliku gemcitabinklorida.

Lijek je punjen u prozirnu staklenu bočicu tip od 2 ml, 10 ml, 15 ml ili 20 ml zatvorenu gumenim čepom i aluminijskim flip-off zaštitnim poklopcem.

Pomoćne tvari u lijeku su makrogol 300, propilenglikol, bezvodni etanol te natrijev hidroksid i koncentrirana kloridna kiselina (za podešavanje pH).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar gemcitabinklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Gemcitabinklorid je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak, topljiv u vodi, teško topljiv u metanolu i gotovo netopljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar gemcitabinklorid korištena je CEP procedura tri proizvođača djelatne tvari. 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 sva tri proizvođača se pozivaju na CEP.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za gemcitabinklorid proizvođača lijeka za sva tri proizvođača djelatne tvari. Zahtjevi su u skladu s monografijom Ph. Eur. za gemcitabinklorid i Ovjernicama Ph. Eur., te su ocjenjeni kao odgovarajući.

Dostavljeni su odgovarajući opisi metoda ispitivanja uz podatke o validaciji metoda. Dostavljeni rezultati ispitivanja serija gemcitabinklorida svih proizvođača djelatne tvari su unutar predloženog zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću djelatne tvari.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti 6 serija gemcitabinklorida jednog proizvođača djelatne tvari. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je *re-test* period od 36 mjeseci uz čuvanja na propisan način u propisanim spremnicima.

Druga dva proizvođača djelatne tvari se za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari pozivaju na CEP.

II.3 Lijek

Gemcitabin PharmaS je koncentrat za otopinu za infuziju bistre, bezbojne do žućkaste boje. pH u rasponu od približno 6,0 do 7,5 i osmolarnosti u rasponu od približno 270 do 330 mOsmol/l nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida pri koncentraciji od 0,1 mg/ml.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti generički lijek referentnog lijeka Gemzar (proizvođača Eli Lilly), ali u obliku stabilne otopine za injekciju koja se može odmah upotrijebiti, dok je referentni lijek u obliku liofiliziranog praška. Dostavljeni podaci o razvoju formulacije sadrže odgovarajuće podatke o izboru pomoćnih tvari, usporedbi s referentnim lijekom (sastav, onečišćenja, osmolalnost), razvoju proizvodnog postupka, izboru primarnog pakiranja, fotostabilnosti lijeka i efikasnosti antimikrobnog konzervansa. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće je opisan.

Postupak proizvodnje lijeka je nestandardni s obzirom da uključuje sterilnu filtraciju i aseptičko punjenje koncentrata za otopinu za infuziju u bočice. Proizvodni postupak sastoji se od nekoliko faza koje su odgovarajuće opisane. Uvjeti i trajanje sterilizacije bočica i čepova su standardni i prihvatljivi. Priloženi su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka za serije lijeka

Sve pomoćne tvari udovoljavaju kakvoći zadnje važeće Ph. Eur. monografije. S obzirom da se radi o proizvodnji sterilnog parenteralnog lijeka i mogućnosti kontaminacije lijeka, zahtjevi kakvoće pomoćnih tvari usklađeni su s odgovarajućim monografijama Ph. Eur.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka kojima su propisani svi parametri za parenteralni sterilni lijek u skladu sa smjernicom CPMP/ICH/367/96.

Također je dostavljen odgovarajući opis i validacija metoda ispitivanja lijeka.

Rezultati ispitivanja za sve serije lijeka su unutar predloženog zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću lijeka bez obzira na mjesto proizvodnje.

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem dobivenih rezultata odobren rok valjanosti lijeka u neotvorenoj bočici od 2 godine. Bočica je namijenjena za jednokratnu uporabu i treba se primijeniti odmah nakon otvaranja.

Nakon razrjeđivanja u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 60 dana na temperaturi od 25 °C i 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranom i validiranim aseptičkim uvjetima.

III. NEKLINIČKI PODACI

Gemcitabin PharmaS je generički lijek referentnog lijeka *Gemzar 200 mg, Powder for solution for infusion* 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 gemcitabina, 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 predmetni lijek nije priloženo ispitivanje bioekvivalencije, jer su prema smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **) zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije:

- ispitivani i referentni lijek imaju isti sastav djelatne tvari (gemcitabin), no različiti farmaceutski oblik i sastav pomoćnih tvari
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene (nakon odgovarajuće rekonstitucije) vodena otopina namijenjena za intravensku primjenu.

Podnositelj zahtjeva priložio je podatke koji dokazuju da razlika u sastavu pomoćnih tvari nema utjecaja na bioraspoloživost djelatne tvari. Prema navedenom, izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije je prihvatljivo te je u skladu sa smjernicom.

Dostavljena dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka, a budući da ispitivanje bioekvivalencije nije potrebno provesti, ispitivani i referentni lijek smatraju se terapijski ekvivalentnima.

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 Gemcitabin PharmaS.

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 provedenog na sličnoj uputi o lijeku za *Gemcitabine Accord 100 mg/ml concentrate for solution for infusion*, koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Gemcitabin PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni generički lijek referentnog lijeka *Gemzar 200 mg, Powder for solution for infusion* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je terapijska ekvivalentnost lijeka Gemcitabin PharmaS 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 Gemcitabin PharmaS 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 21. lipnja 2021. godine.