

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju noradrenalin

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

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

Što je Noradrenalin Ligula Pharma i za što se koristi?

Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Noradrenaline Injectable Braun 1 mg/ml Solution for injection* proizvođača B.Braun Medical, S.A., Španjolska.

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.

Noradrenalin Ligula Pharma koristi se za liječenje akutne hipotenzije (smanjenja krvnog tlaka).

Kako djeluje Noradrenalin Ligula Pharma?

Lijek sadrži djelatnu tvar noradrenalin i pripada skupini lijekova koja se zove „adrenergički i dopaminergički agensi“ koji djeluju na povećanje krvnog tlaka.

Kako se primjenjuje Noradrenalin Ligula Pharma?

Lijek Noradrenalin Ligula Pharma bolesniku će primijeniti zdravstveni radnik, intravenski.

Liječnik će odlučiti o doziranju i učestalosti kojom će se lijek davati.

Kod odraslih osoba, uobičajena početna doza primjenjuje se pri brzini od 8 do 12 mikrograma noradrenalina (od 0,008 do 0,012 mg) u minuti. Za održavanje, brzina se prilagođava od 2 do 4 mikrograma noradrenalina (od 0,002 do 0,004 mg) u minuti.

U slučaju septičkog šoka (vrlo teške bakterijske infekcije koja može nastati bilo gdje u organizmu), dozu je potrebno prilagoditi na približno 0,5 mikrograma/kg/min (do 1,0 µg/kg/min).

Uobičajena početna doza u djece iznosi 0,1 mikrogram noradrenalina (0,0001 mg)/kg/min, uz postupnu prilagodbu brzine primjene do najviše 1 mikrogram noradrenalina (0,001 mg)/kg/min, kako bi se postigao željeni tlak.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Noradrenalin Ligula Pharma?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Noradrenalin Ligula Pharma?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Noradrenalin 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 Noradrenalin Ligula Pharma odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Noradrenalin Ligula Pharma odgovarajuće farmaceutske kakvoće i farmaceutski ekvivalentan referentnom lijeku *Noradrenaline Injectable Braun 1 mg/ml Solution for injection*. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene Noradrenalin Ligula Pharma veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i 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 Noradrenalin Ligula Pharma?

Kako bi se osiguralo da se Noradrenalin Ligula Pharma koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Noradrenalin Ligula Pharma, uključujući odgovarajuće mjere 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 Noradrenalin Ligula Pharma

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj izdano je 18. siječnja 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Noradrenalin 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 veljači 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za
otopinu za infuziju
(noradrenalin)**

Datum: Veljača 2019.

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 Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja Ligula Pharma d.o.o., dana 18. siječnja 2019. godine.

Ovaj lijek se koristi kao vazopresor u liječenju akutne hipotenzije koja se može javiti kod feokromocitoma, simpatektomije, poliomijelitisa, spinalne anestezije, infarkta miokarda, septičkog šoka, transfuzija i reakcija na lijekove.

Noradrenalin je indiciran kao privremeni adjuvans u liječenju srčanog zastoja ili akutne hipotenzije.

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

Djelatna tvar u lijeku je noradrenalin koji primarno djeluje na beta-adrenergičke receptore stimulirajući miokard i povećavajući minutni volumen te uz to djeluje na alfa-adrenergičke receptore kako bi se razvio snažniji vazokonstriktorski učinak otpornosti i kapaciteta krvnih žila, čime se povećava sistemski krvni tlak i dotok krvi u koronarne arterije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Noradrenalin Ligula Pharma 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 *Noradrenaline Injectable Braun 1 mg/ml Solution for injection*, nositelja odobrenja B.Braun Medical S.A., koji je prvi puta odobren 1999. godine u Španjolskoj.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Lijek Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju pakiran je u ampulama od stakla tip I smeđe boje. Dostupno je pakiranje od 10 ili 100 ampula.

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 0,5 mg noradrenalina (norepinefrina) što odgovara 1 mg noradrenalintartarata.

Jedna ampula s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg noradrenalina (norepinefrina) što odgovara 10 mg noradrenalintartarata.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid, natrijev metabisulfit (E-222), kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar noradrenalintartarat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Noradrenalintartarat je bijeli do skoro bijeli kristalinični prašak, lako topljiv u vodi, a teško topljiv u etanolu (96%).

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura dvaju proizvođača djelatne tvari. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

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.

Priložen je konsolidirani zahtjev kakvoće za noradrenalintartarat koji obuhvaća ispitivanja za oba prijavljena proizvođača. Parametri i granice su većim dijelom u skladu s Ph. Eur. monografijom za noradrenalintartarat i CEP-ovima proizvođača. Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari oba proizvođača djelatne tvar. Rezultati su unutar propisanih granica prema predloženom zahtjevu kakvoće te su ujednačeni.

Za podatke o stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernice Ph. Eur. prema kojima je definiran period retestiranja.

II.3 Lijek

Noradrenalin Ligula Pharma je bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina pH vrijednosti u rasponu 2,5-4,5 pakirana u staklene ampule.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju lijeka. Lijek je razvijen kao ekvivalent referentnog lijeka *Noradrenaline Injactable Braun*, proizvođača B.Braun Medical S.A i istog je kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatne tvari kao i referentni lijek. S obzirom da je lijek u vrijeme primjene vodena otopina, a sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao referentni lijek, ispitivanje bioekvivalencije opravdano nije provedeno.

Nositelj odobrenja dostavio je dokumentaciju u kojoj su navedene funkcije pomoćnih tvari te je za sve tvari deklarirana kakvoća prema Ph. Eur.. U dokumentaciji je navedena proizvodna oprema koja se koristi u postupku proizvodnje. Proizvođač nakon pripreme otopine djelatne tvari s pomoćnim tvarima pod atmosferom dušika provodi sterilnu filtraciju, nakon čega puni ampule u prostoru klase C što je u skladu s GMP smjernicom za lijekove koji se terminalno steriliziraju. Zatvorene ampule steriliziraju se u autoklavu validiranim postupkom. Definirani su odgovarajući kritični parametri u proizvodnji, proizvodni postupak je adekvatno opisan te uspješno validiran o čemu je priloženo odgovarajuće izvješće.

Dostavljeni zahtjev kakvoće lijeka sadrži odgovarajuće parametre za ispitivani farmaceutski oblik. Prema priloženim certifikatima analiza rezultati provjere kakvoće lijeka su ujednačeni te u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je u skladu s ICH smjernicama. Svi rezultati su unutar predloženih granica zahtjeva kakvoće u roku valjanosti lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata, prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Priloženi su i rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka u primjeni. Temeljem dobivenih rezultata zaključeno je da se nakon otvaranja lijek mora odmah dodati otopini za infuziju s kojom se razrjeđuje.

Nakon razrjeđivanja dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost 48 sati na 25 °C za koncentrat razrijeđen s infuzijskim otopinama 5%-tnom otopinom glukoze i 5%-tnom otopinom glukoze u otopini natrijeva klorida. S mikrobiološkog stajališta otopina se mora odmah upotrijebiti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Noradrenalin Ligula Pharma je generički lijek referentnog lijeka *Noradrenaline Injectable Braun* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva noradrenalina su dobro poznata, stoga dodatna neklinička ispitivanja koja bi potvrdila nepostojanje rizika za ljude nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

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

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, pretpostavlja se kako stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja noradrenalina i njegovu koncentraciju u okolišu.

IV. KLINIČKI PODACI

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 Noradrenalin Ligula Pharma ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek pa se 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.

Pregled kliničkih podataka oslanja se na objavljene znanstvene literaturne podatke o farmakologiji, kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti primjene drugih lijekova s djelatnom tvari noradrenalin.

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 sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul V*, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Noradrenalin 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. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku. 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 Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Noradrenaline Injectable Braun 1 mg/ml Solution for injection* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Noradrenalin Ligula Pharma primjenjuje u obliku infuzije i 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 ocjene dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 18. siječnja 2019. godine.