



**Urząd Rejestracji
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel. +48 22 492-11-00, fax +48 22 492-11-09
NIP 521-32-14-182 REGON 015249601

PROCEDURA NARODOWA

Publiczny Raport Oceniający

Neoparin

Enoxaparinum natricum

roztwór do wstrzykiwań

20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml; 60 mg/0,6 ml;

80 mg/0,8 ml; 100 mg/1 ml

Nr wniosku: UR.DRL.RLN.4000.0111-0115.2015

Nr pozwolenia: 22989, 22990, 22991, 22992, 22993

Podmiot odpowiedzialny:

**SciencePharma spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością spółka komandytowa**

Data raportu: 17.05.2016 r.

SPIS TREŚCI

I WSTĘP

II PRZEGLĄD NAUKOWY I DYSKUSJA

II.1 ASPEKTY DOTYCZĄCE JAKOŚCI

II.2 ASPEKTY NIEKLINICZNE

II.3 ASPEKTY KLINICZNE

III OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

IV ZALECANE WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I INFORMACJI O PRODUKCIE

IV.1 KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO

IV.2 PROPONOWANA LISTA ZOBOWIĄZAŃ PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU <I SZCZEGÓLNYCH OBOWIĄZKÓW> W PRZYPADKU POZYTYWNEJ OCENY STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

ZOBOWIĄZANIA PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU

IV.3 POZOSTAŁE WARUNKI

INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

Proponowana nazwa produktu leczniczego	Neoparin
Nazwa substancji czynnej (Nazwa INN):	<i>Enoxaparinum natricum</i>
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	B01AB05
Postać(-cie) farmaceutyczna(e) i moc(e):	roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml; 60 mg/0,6 ml; 80 mg/0,8 ml; 100 mg/1 ml
Numer wniosku	UR.DRL.RLN.4000.0111-0115.2015
Podmiot odpowiedzialny (nazwa i adres)	SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa
Podstawa prawna wniosku	Art. 15 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.)

I WSTĘP

Po przeanalizowaniu danych odnośnie jakości, skuteczności i bezpieczeństwa zawartych w przedłożonej dokumentacji rejestracyjnej dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych **Neoparin**, w następujących wskazaniach :

- zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej;
- zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml);
- leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną;
- leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA);
- leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo, albo którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml);
- zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy,

uznano, że:

przedłożone dane **pozwoliły na wydanie pozwoleń** na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenia Nr 22989, 22990, 22991, 22992, 22993 wydano w dniu 19.02.2016 r.

II PRZEGLĄD NAUKOWY I DYSKUSJA

I.1 Aspekty dotyczące jakości

Substancja czynna

Substancja czynna produktu Neoparin, enoksaparyna sodowa, jest mieszaniną pochodnych sulfonowanych polisacharydów, spośród których część na końcu nieredukującym posiada pochodną 4-dehydro cukru.

Informacje dotyczące substancji czynnej zostały przedstawione w formie pełnej dokumentacji, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami dla biologicznego produktu leczniczego.

Substancja czynna wytwarzana jest poprzez częściową depolimeryzację heparyny. Dokumentacja zawiera schemat procesu wytwarzania substancji czynnej oraz szczegółowy opis warunków prowadzenia każdego z etapów. Proces wytwarzania substancji czynnej został odpowiednio zwalidowany.

Właściwości fizykochemiczne i biologiczne substancji czynnej zostały właściwie oznaczone i scharakteryzowane przy użyciu odpowiednich metod analitycznych.

Specyfikacja substancji czynnej, metody badań i ich walidacja zostały zaakceptowane.

Badania trwałości substancji czynnej zostały zaakceptowane na podstawie przedstawionych wyników.

Dokumentacja substancji czynnej spełnia wymagania prawa farmaceutycznego dotyczące bezpieczeństwa materiału wyjściowego pochodzenia zwierzęcego, wytwarzania, charakterystyki i kontroli biologicznej substancji czynnej.

Produkt leczniczy

Produkt leczniczy Neoparin 20mg / 40mg / 60mg / 80mg / 100mg stanowi roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkach, zawierający enoksaparynę sodową jako substancję czynną. Stężenie substancji czynnej dla wszystkich mocy jest identyczne (100 mg/mL), moce różnią się między sobą objętością roztworu zawartego w ampułkostrzykawce. Ampułkostrzykawka składa się z cylindra wykonanego ze szkła borosilikonowego, igły i tłoczka z zainstalowanym w nim trzonkiem. Strzykawki z tłoczkiem i igłą są pakowane w blistry i umieszczone w tekturowym opakowaniu zewnętrznym. Zastosowana substancja czynna i substancja pomocnicza (woda do wstrzykiwań) są dobrze znane, a ich jakość jest zgodna z wymaganiami farmakopei.

Produkt leczniczy Neoparin jest biologicznym produktem leczniczym, podobnym do referencyjnego produktu leczniczego Clexane (zgodnie z art. 15 ust.7 ustawy/art.10 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE).

W związku z wybraną kategorią rejestracyjną produktu leczniczego Wnioskodawca przedstawił odpowiedni raport z badań porównawczych pomiędzy produktem Neoparin oraz produktem referencyjnym Clexane. Ocena podobieństwa obu produktów opierała się na szerokiej analizie porównawczej właściwości fizykochemicznych, struktury chemicznej, aktywności biologicznej substancji czynnej oraz zanieczyszczeń obecnych w obu produktach.

Charakterystyka obu produktów została wykonana przy zastosowaniu właściwych i odpowiednio czułych metod aby wykryć potencjalne różnice w obu produktach a otrzymane wyniki wskazują na wysoki stopień podobieństwa obu produktów.

Przedstawione badania rozwojowe nad produktem leczniczym zostały zaakceptowane.

Proces wytwarzania produktu leczniczego został właściwie opisany i zwalidowany. Dokumentacja dotycząca wytwarzania gotowego produktu leczniczego w ampułkostrzykawkach została zaakceptowana.

Specyfikacja produktu leczniczego obejmuje odpowiednie parametry, dokumentacja zawiera opis metod analitycznych i ich walidację. Dokumentacja dotycząca kontroli produktu leczniczego została zaakceptowana.

Proponowany okres ważności wynoszący 3 lata oraz warunki przechowywania: przechowywać w temperaturze do 25°C z możliwością przechowywania w lodówce (temperatura 2-8°C) przez okres nie dłuższy niż 1 miesiąc, zostały zaakceptowane na podstawie przedstawionych danych.

Dokumentacja produktu leczniczego Neoparin zawiera wszystkie wymagane elementy dla biologicznego produktu leczniczego o postaci farmaceutycznej roztwór do wstrzykiwań oraz odpowiedni raport z badań porównawczych pomiędzy produktem Neoparin a produktem referencyjnym Clexane.

Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna produktu **Neoparin** spełnia wymagania prawa farmaceutycznego.

II.1 Aspekty niekliniczne

Właściwości farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne enoksaparyny są dobrze znane. Ponieważ enoksaparyna jest powszechnie stosowaną, dobrze znaną substancją czynną, wnioskodawca nie przedstawił pełnych badań nieklinicznych gdyż badania takie nie są wymagane. Dostarczono jedynie badania pomostowe, uzupełniające przegląd literatury, których celem było wykazanie biopodobieństwa własnego produktu enoksaparyny względem produktu referencyjnego. Z powyższych powodów, a także z uwagi na fakt, iż w toku oceny dokumentacji jakościowej wykazano wysoki stopień podobieństwa produktu Neoparin i produktu referencyjnego, dokumentacja oparta na przeglądzie literatury oraz danych uzyskanych w uzupełniających badaniach własnych, jest wystarczająca.

Ocena zagrożeń dla środowiska naturalnego (ERA)

Ponieważ produkt Neoparin jest produktem przeznaczonym do zamiennego stosowania z innymi produktami, nie będzie on powodował zwiększonego zagrożenia środowiska.

II.2 Aspekty kliniczne

Wnioskodawca przeprowadził odpowiednie badanie farmakodynamiczne. Przedstawione badanie jest poprawne metodycznie. Wyniki badania dotyczące aktywności anty Xa i anty IIa (95% przedziały ufności dla AUC_{0-t} i A_{max}) są zgodne z założonymi kryteriami biorównoważności badanego leku i produktu referencyjnego.

Wnioskodawca przeprowadził badanie dla jednej mocy produktu testowego i referencyjnego oraz przedstawił odpowiednie uzasadnienie o braku konieczności przeprowadzenia badań

farmakodynamicznych dla pozostałych mocy.

Skuteczność kliniczna

Dokumentacja kliniczna zawiera obszernie omówienie opublikowanych wyników badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną enoksaparyny we wskazaniach zapisanych w ChPL. Przedstawione dane kliniczne potwierdzają skuteczność kliniczną enoksaparyny w tych wskazaniach. Wnioskodawca przedstawił wyniki badania klinicznego porównującego bezpieczeństwo i skuteczność produktu badanego i produktu referencyjnego.

Z uwagi na fakt, iż w toku oceny dokumentacji jakościowej wykazano wysoki stopień podobieństwa produktu Neoparin i produktu referencyjnego, dokumentacja oparta na przeglądzie literatury oraz danych uzyskanych w uzupełniających badaniach własnych, jest wystarczająca.

Bezpieczeństwo kliniczne

Dokumentacja kliniczna zawiera obszernie omówienie opublikowanych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania enoksaparyny we wskazaniach zapisanych w ChPL. Przedstawione dane kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny w tych wskazaniach.

Wnioskodawca przedstawił wyniki badania klinicznego. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa produktu badanego i produktu referencyjnego.

Z uwagi na fakt, iż w toku oceny dokumentacji jakościowej wykazano wysoki stopień podobieństwa produktu Neoparin i produktu referencyjnego, dokumentacja oparta na przeglądzie literatury oraz danych uzyskanych w uzupełniających badaniach własnych, jest wystarczająca.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Wnioskodawca, zgodnie z wymaganiami prawnymi, złożył plan zarządzania ryzykiem opisujący działania zmierzające do identyfikacji, scharakteryzowania i ograniczenia ryzyka związanego ze stosowaniem leku.

Streszczenie Planu Zarządzania ryzykiem dostępne jest na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (Pharmacovigilance System)

Wnioskodawca dostarczył streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wraz z oświadczeniem podpisanym przez wnioskodawcę, że zapewni dostęp do osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii i posiada niezbędne środki do monitorowania działań niepożądanych.

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)

Dla produktów leczniczych, które zalicza się do kategorii produktów zwolnionych ze składania PSUR, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawiać raporty zgodnie z wymaganiami określonymi na liście EURD.

Dodatkowe monitorowanie (Czarny trójkąt)

Zgodnie z obowiązującymi wymaganiami produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu jako biologiczny produkt biopodobny.

III OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko stosowania.

IV ZALECANE WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I INFORMACJI O PRODUKCIE

IV.1 Kategoria dostępności produktu leczniczego

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

IV.2 Proponowana lista zobowiązań po dopuszczeniu do obrotu <i>szczególnych obowiązków</i> w przypadku pozytywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka

Zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy

Szczególne obowiązki

Nie dotyczy

IV.3 Pozostałe warunki

Nie dotyczy