

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Cinarda 10 mg filmom obložene tablete**  
**Cinarda 20 mg filmom obložene tablete**

**(tranilcipromin)**

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

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

### **Što je Cinarda i za što se koristi?**

Cinarda je generički lijek. To znači da je lijek Cinarda esencijalno sličan referentnom lijeku *Jatrosom 20 mg film-coated tablets* 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.

Cinarda je lijek za liječenje depresije (antidepresiv) i koristi se za liječenje depresivnih poremećaja (takozvane epizode velike depresije) kod odraslih.

Cinarda se primjenjuje kada drugi lijekove za liječenje depresije nisu dali odgovarajuće poboljšanje ili se ne mogu koristiti, tj. kao antidepresiv druge linije.

### **Kako djeluje lijek Cinarda?**

Cinarda sadrži djelatnu tvar tranilcipromin, koja pripada skupini inhibitora monoaminooksidaze (MAOI).

Mehanizam antidepresivnog učinka nije u potpunosti razjašnjen.

### **Kako se primjenjuje lijek Cinarda?**

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik.

Preporučena doza je 10 mg tranilcipromina jednom dnevno ujutro. Liječnik može povećati dozu za 10 mg tranilcipromina tjedno do ukupne dnevne doze koja je prikladna za bolesnika.

Preporučena ukupna dnevna doza je 20 mg do 40 mg tranilcipromina.

Obično se učinak podizanja raspoloženja i antidepresivni učinak pojavljuju nakon 1 do 3 tjedna. Liječnik će provjeravati dozu tijekom terapije i prilagoditi je ako je potrebno.

Ako bolesnik ne reagira na odgovarajući način na preporučenu ukupnu dnevnu dozu od 20 mg do 40 mg tranilcipromina, liječnik može dodatno povećati dozu, u stacionarnim uvjetima, u koracima od 10 mg tranilcipromina dnevno svaka 1 do 3 tjedna. Maksimalna ukupna dnevna doza je 60 mg tranilcipromina.

Nakon poboljšanja bolesti, liječnik može smanjiti ukupnu dnevnu dozu na dozu održavanja od 10 mg do 20 mg tranilcipromina.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

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

Budući da je Cinarda generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka u jačini od 20 mg i referentnog lijeka *Jatrosom 20 mg film-coated tablets*, Aristo Pharma GmbH, Njemačka.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 10 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici *Guideline On The Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) zatražio *biowaiver*.

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

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

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

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Cinarda odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Jatrosom 20 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Cinarda veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Cinarda?**

Kako bi se osiguralo da se Cinarda 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 lijek Cinarda, 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 Cinarda**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Cinarda 10 mg filmom obložene tablete i Cinarda 20 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. kolovoza 2022. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka. Za više informacija o liječenju lijekom Cinarda, 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 listopadu 2022.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Cinarda 10 mg filmom obložene tablete**

**Cinarda 20 mg filmom obložene tablete**

**(tranilcipromin)**

**Datum: Listopad 2022.**

## 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 Cinarda 10 mg filmom obložene tablete i Cinarda 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 17. kolovoza 2022. godine.

Cinarda se koristi za liječenje ozbiljnih depresivnih epizoda u odraslih. Lijek Cinarda treba koristiti kao antidepresiv druge linije, tj.

- kada adekvatno liječenje s 2 standardna antidepresiva (uključujući tricikličke antidepresive) nije dalo zadovoljavajući odgovor ili
- ako su takve standardne djelatne tvari kontraindicirane ili ih bolesnik ne može podnijeti.

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

Tranilcipromin spada u skupinu ireverzibilnih i neselektivnih inhibitora monoaminooksidaze (MAO) bez hidrazinske strukture. Ima brzo djelovanje (unutar 2 - 8 dana), snažan stimulirajući i psihomotorno aktivirajući učinak, dok se učinak podizanja raspoloženja i antidepresiva razvija sporije (otprilike 3 - 5 tjedana).

Mehanizam antidepresivnog učinka nije u potpunosti razjašnjen. Neselektivna inhibicija MAO A i B, koja započinje unutar dva sata od primjene, sprječava unutarstaničnu i intraneuralnu inaktivaciju biogenih amina poput serotonina, noradrenalina i dopamina. Kao rezultat toga, veća količina transmiter dostupna je u CNS-u. Iako se tranilcipromin i njegovi metaboliti potpuno izlučuju unutar 24 sata nakon posljednje doze, potrebno je - kao rezultat nepovratne inhibicije MAO 3 do 5 dana da se obnovi puna enzimaska aktivnost monoaminooksidaze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Cinarda 10 mg filmom obložene tablete i Cinarda 20 mg filmom obložene tablete u promet 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 *Jatrosom 20 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Aristo Pharma GmbH, Njemačka, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1999. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

#### CINARDA 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg tranilcipromina (u obliku tranilciprominsulfata).

#### CINARDA 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tranilcipromina (u obliku tranilciprominsulfata).

Bočica: HDPE bočica sa zatvaračem koja sadrži i sredstvo za sušenje, u kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja uključuje 28 filmom obloženih tableta.

Blister pakiranje: PVC/PVDC//Al blister pakiran u aluminijsku vrećicu sa sredstvom za sušenje, u kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja uključuje 10, 20 i 30 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat, mikrokristalinična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni, bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u film-ovojnici su makrogol, titanijev dioksid (E171), talk i boja *Allura red Aluminum lake* (E129).

### II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar tranilcipromin (u obliku tranilciprominsulfata) nije opisana u Europskoj farmakopeji, ali je opisana u Američkoj i Britanskoj farmakopeji.

Tranilcipromin je bijeli ili gotovo bijeli kristalni prašak, topljiv u vodi, vrlo teško topljiv u 96%-tnom etanolu i eteru te gotovo netopljiv u kloroformu.

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 postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar u skladu je sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari.

Analitičke metode su odgovarajuće opisane ili su navedene poveznice na specifične Ph. Eur. metode ispitivanja.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača djelatne tvari za tri proizvodne serije tranilciprominsulfata, certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za

dvije serije tranilciprominsulfata korištene u proizvodnji pilot serija lijeka. Svi rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je na nekoliko serija djelatne tvari u skladu s ICH smjernicama. Prihvaćen je predloženi period ponovnog testiranja nakon 60 mjeseci (re-test period) bez posebnih uvjeta čuvanja.

Rezultati ispitivanja foto-stabilnosti potvrđuju da je djelatna tvar stabilna pod utjecajem svjetlosti.

## II.3 Lijek

### Cinarda 10 mg filmom obložene tablete

Ružičaste do svijetloružičaste, okrugle (promjera 7 mm), bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Y3“ na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### Cinarda 20 mg filmom obložene tablete

Ružičaste do svijetloružičaste, okrugle (promjera 9 mm), bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Y73“ na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Formulacija prijavljenog lijeka je bazirana na postojećim formulacijama filmom obloženih tableta referentnog lijeka *Jatrosom* jačine 10 i 20 mg. Razvoj lijeka je odgovarajuće opisan. Proizvođač lijeka definirao je ciljni profil kakvoće proizvoda te identificirao i odgovarajuće obrazložio kritična svojstva kakvoće koja trebaju biti unutar odgovarajuće granice ili raspona kako bi se osigurala željena kakvoća proizvoda.

Priloženi su usporedni rezultati oslobađanja po tri serije ispitivanog lijeka obje jačine uključujući i bio-seriju u standardnim vodenim medijima (0,1 N HCl, pH 4,5 i pH 6,8) pri čemu se oslobodilo više od 85% tranilciprominsulfata u 15 minuta. Odabran je QC medij (medij za oslobađanje djelatne tvari iz tableta) 0,1 N HCl i uvjeti oslobađanja djelatne tvari (volumen medija 500 ml, uređaj s košaricama i brzina miješanja 100 okretaja/min)

Utvrđeno je da oba lijeka imaju sličan profil oslobađanja djelatne tvari (bez računanja  $f_2$  faktora sličnosti).

Predložena granica za oslobađanje djelatne tvari iz lijeka ( $Q = 80\%$  u 15 minuta) je ocijenjena kao prihvatljiva s obzirom na rezultate oslobađanja djelatne tvari iz bio-serije lijeka u 0,1 N HCl-u i preporuke smjernice *EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017*.

Proizvodni postupak je suha granulacija te je odgovarajuće opisan u dostavljenoj dokumentaciji.

Dostavljeni su odgovarajući podaci vezano za pomoćne tvari.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka za obje jačine prijavljenog lijeka koji sadrže iste parametre ispitivanja. Ispod zahtjeva kakvoće u roku valjanosti lijeka jasno su navedeni parametri koji se ne ispituju tijekom ispitivanja stabilnosti.

Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane, a priloženi certifikati analize za obje jačine lijeka potvrđuju da rezultati ispitivanja odgovaraju predloženom zahtjevu kakvoće lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka koje je provedeno prema priloženom protokolu i u skladu s važećim smjernicama, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

Ispitivanje foto-stabilnosti provedeno je na po jednoj seriji lijeka pojedine jačine prema dostavljenom protokolu. Prema dobivenim rezultatima zaključuje se da je lijek opremljen u primarno pakiranje stabilan pod utjecajem svjetlosti.



### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva tranilcipromina su dobro poznata. Budući da je tranilcipromin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

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

Podnositelj zahtjeva dostavio je procjenu rizika za okoliš.

U procjeni podnositelj navodi da je potencijal bioakumulacije, log  $K_{ow}$  vrijednost, u rasponu od -1,63 do -1,73, određena *shake flask* metodom. Koeficijenti su određeni pri pH 2,5.

Iako ova vrijednost ne spada u fiziološki relevantne pH vrijednosti pri kojima je potrebno odrediti log  $K_{ow}$  vrijednost u procjeni rizika za okoliš, može se pretpostaviti kako su log  $K_{ow}$  vrijednosti pri pH vrijednostima 3-9 između spomenutih -1,73 i 1,58, što znači da se tranilcipromin može smatrati dobro topljivom tvari s niskim potencijalom za bioakumulaciju, te nije potrebno provoditi dodatna PBT ispitivanja (*persistence, bioaccumulation and toxicity*).

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 20 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Jatrosom 20 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Aristo Pharma GmbH, s tržišta Njemačke.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 10 mg podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) zatražio *biowaiver*.

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačinu od 10 mg je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav dvaju jačina lijeka, postupak proizvodnje te dissolution rezultate.

*In vitro* rezultati ukazuju na sličnost profila oslobađanja između dvaju jačina, s obzirom da se tranilcipromin jako brzo oslobađa, >85% nakon 15 minuta. Uvjeti u kojima je provedeno ispitivanje oslobađanja u skladu su sa smjernicom.

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačinu 10 mg je prihvaćen.

Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog lijeka u jačini od 20 mg i referentnog lijeka *Jatrosom 20 mg film-coated tablets* s periodom ispiranja od 13 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 32 muška zdrava ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari tranilcipromina. Nije bilo devijacija

protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina  $\pm$  SD),  $t_{max}$  (median, raspon), N=32:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	456.13 $\pm$ 128.83	463.77 $\pm$ 135.09	82.94 $\pm$ 17.65	1.50 (0.83-2.50)
Referent	460.75 $\pm$ 126.24	468.14 $\pm$ 131.09	84.41 $\pm$ 17.36	1.25 (0.83-2.50)
Omjer (90% CI)*	<b>99.24</b> (95.27-103.37)	<b>99.25</b> (95.25-103.41)	<b>98.19</b> (93.85-102.74)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ispitivanog i referentnog lijeka i njegovi 90% CI nalaze se unutar dopuštenih granica od 80.00 – 125.00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte (*fasting*).

Dostavljen je i *Dissolution test* između bio-serije (uključene i dvije dodatne serije) ispitivanog i referentnog lijeka proveden u medijima pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8 u uvjetima – aparat košarice, 100 rpm, 500 ml, 12 jedinica.

Dokazana je sličnost profila oslobađanja ispitivanog i referentnog lijeka u svim medijima bez potrebe za matematičkom kalkulacijom zbog brzog oslobađanja djelatne tvari.

### 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 Cinarda.

## **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 razumljivost 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 Cinarda odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Jatrosom 20 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Cinarda 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 lijekova Cinarda 10 mg filmom obložene tablete i Cinarda 20 mg filmom obložene tablete 17. kolovoza 2022. godine.