

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Helex 2 mg tablete (alprazolam)

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

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

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

Helex je generički lijek. To znači da je Helex esencijalno sličan referentnom lijeku *Xanor 2 mg tablet* 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 istu djelatnu tvar 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.

Helex je anksiolitik iz skupine benzodiazepina.

#### Kako djeluje Helex?

Helex djeluje smirujuće te se primjenjuje u liječenju:

- napadaja panike, sa ili bez agorafobije (strah od otvorenog prostora),
- uznemirenosti, nemira i napetosti, sa ili bez pojave tjelesnih simptoma,
- tjeskobnih stanja, uključujući i ona vezana uz depresiju.
- kao dodatak početnom liječenju depresije kad je prisutna i tjeskoba.

#### Kako se primjenjuje Helex?

Lijek je namijenjen za kratkotrajno liječenje (ne dulje od 12 tjedana, uključujući i razdoblje smanjivanja doze u svrhu postupnog prekida terapije).

Liječenje često započinje nižom dozom koja se postupno povećava po potrebi, po uputi liječnika. Kad se utvrdi odgovarajuća doza za održavanje, Helex se obično uzima nekoliko puta na dan.

Lijek je potrebno uzimati točno prema uputama liječnika, bolesnik ne smije sam mijenjati dozu koja mu je propisana.

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana. Primjena Helexa u djece i adolescenata se ne preporučuje.

S obzirom da nagli prekid liječenja uzrokuje simptome ustezanja kao što su glavobolja, bolovi u mišićima, teška tjeskoba, nemir, smetenost, razdražljivost i poremećaj spavanja liječnik će postupno smanjivati dozu prilikom prekida terapije. Smanjenje doze je prilagođeno individualnim potrebama i ovisi o nekoliko čimbenika.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

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

Budući da je Helex generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Xanor. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

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

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

Kao i svi drugi lijekovi, Helex može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

#### **Na koji način je Helex odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Helex odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Xanor. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Helex veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Helex 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 Helex, 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 Helex**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Helex 2 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. srpnja 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Helex, 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 2018.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Helex 2 mg tablete  
(alprazolam)**

**Datum: Kolovoz 2018.**

## 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 Helex 2 mg tablete, nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o., dana 26. srpnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran za liječenje napadaji panike (sa ili bez agorafobije), liječenje anksioznih stanja različite težine, također i onih povezanih s depresijom. Helex je također indiciran i za liječenje agitacije, nemira i napetosti (sa ili bez psihosomatskih reakcija) te kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kad je prisutna i anksioznost.

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

Djelatna tvar u lijeku Helex je alprazolam, benzodiazepin s triazolnim prstenom u strukturi. Alprazolam se veže na benzodiazepinske receptore i tako potencira GABA sustav. Lijek ima brz nastup djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti poput agitacije, nemira i napetosti te anksiolitički učinak u liječenju depresije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Helex 2 mg tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Xanor 2 mg tablet*, nositelja odobrenja Pfizer AB, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1982. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Helex tablete sadrže 2 mg alprazolama. Pakirane su u PVC/PE/PVDC//Al blistere, u kutiji. Pakiranje lijeka sadrži 10, 20, 30, 50 ili 100 tableta.

Pomoćne tvari su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, krosprovidon (tip A), povidon K 25, magnezijev stearat i polisorbat 80.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar alprazolam opisana je u Europskoj farmakopeji.

Alprazolam je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu te umjereno topljiv u acetonu i etanolu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura proizvođača djelatne tvari. 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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar alprazolam u skladu je s važećom Ph. Eur. monografijom.

Certifikati analize dostavljeni su za tri proizvodne serije djelatne tvari od strane proizvođača lijeka. Rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je u skladu sa ICH smjernicama te je potvrđen period retestiranja.

### **II.3 Lijek**

Helix 2 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima i urezom na obje strane. Tablete imaju utisnutu oznaku 2 na obje strane, promjera su 9 mm.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku Xanor proizvođača Pfizer. S obzirom da su već odobrene Helix tablete u jačinama od 0,25 mg, 0,5 mg te 1 mg, bilo je potrebno razviti tabletu u jačini od 2 mg. Na temelju formulacije za jačinu od 1 mg proizvođač Krka je napravio formulaciju jačine od 2 mg kao proporcionalnu formulaciju dobivenu linearnim smanjivanjem količine djelatne tvari i pomoćnih tvari. Razvoj formulacija i proizvodnog postupka adekvatno je opisan. Pomoćne tvari u lijeku su dobro poznate i u skladu sa odgovarajućim monografijama.

Dostavljena je usporedba fizikalnih karakteristika te profila oslobađanja djelatne tvari iz Helix tableta i referentnog lijeka.

Provedena su dva ispitivanja bioekvivalencija u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) u uvjetima na tašte. Jedna studija je provedena sa tabletama u jačini od 0,25 mg alprazolama dok je druga studija provedena sa tabletama u jačini od 2 mg alprazolama.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni zahtjevi kakvoće, pri puštanju u promet i u roku valjanosti postavljeni su u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Rezultati analize serija lijeka su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva alprazolama su dobro poznata. Budući da je alprazolam dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo nova 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*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja alprazolama, 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 ovu generičku aplikaciju dostavljena su dva izvješća o ispitivanju bioekvivalencije, međutim ocjena ovog predmeta temelji se na ocjeni samo jednog od tih ispitivanja, ispitivanju bioekvivalencije između ispitivanog lijeka *Alprazolam 2 mg tablets*, Krka d.d. i referentnog lijeka *Xanor 2 mg tablets*, Pfizer AB.

Provedeno je komparativno, križno ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze natašte između testnog lijeka *Alprazolam 2 mg tablets* i referentnog lijeka *Xanor (alprazolam) 2 mg tablets*.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u različitim vremenskim intervalima sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar alprazolam. 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.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg*h/mL]	AUC <sub>0-∞</sub> [pg*h/mL]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	518479,0 (±151043,3)	543390,3 (±173934,4)	31621,7 (±6508,0)	0,75 (0,50, 4,00)
Referent	511322,2 (±140972,4)	537529,9 (±167116,7)	28786,6 (±5377,6)	1,00 (0,50, 3,05)
Omjer (90% CI)*	100,96 (97,16 – 104,92)		109,31 (101,88 – 117,29)	
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>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametra između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

#### **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 Helex.

### **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 upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Alprazolam Krka tablets 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg*, koje je prethodno prihvaćeno u EU.

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

Lijek Helex odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Xanor 2 mg tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Helex tableta u jačini od 2 mg s tabletama referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Helex 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 Helex 2 mg tablete, dana 26. srpnja 2018. godine.