

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule (karbocistein)

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

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

Što je Karbocistein Alkaloid i za što se koristi?

Karbocistein Alkaloid je generički lijek. To znači da je Karbocistein Alkaloid esencijalno sličan referentnom lijeku *Mucodyne 375 mg capsules* 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.

Karbocistein Alkaloid pripada skupini lijekova zvanih „mukolitici“.

Lijek se koristi u odraslih kao pomoć u liječenju bolesti dišnog sustava kada se nakupi previše sluzi ili je sluz previše ljepljiva.

Kako djeluje Karbocistein Alkaloid?

Karbocistein Alkaloid sadrži djelatnu tvar karbocistein koja djeluje tako što razrjeđuje sluz u dišnim putevima te ju čini manje ljepljivom. Tako se sluz lakše iskašljava.

Kako se primjenjuje Karbocistein Alkaloid?

Karbocistein Alkaloid su tvrde kapsule koje se uzimaju kroz usta.

Preporučena doza je dvije kapsule 3 puta na dan. Ako se simptomi poboljšaju, dozu je potrebno smanjiti na jednu kapsulu koja se uzima 4 puta na dan.

Karbocistein Alkaloid tvrde kapsule se ne preporučuju za djecu.

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Karbocistein Alkaloid?

Budući da je Karbocistein Alkaloid generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Mucodyne 375 mg capsules*, Sanofi, UK.

Koje su moguće nuspojave lijeka Karbocistein Alkaloid?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Karbocistein Alkaloid odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Karbocistein Alkaloid odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Mucodyne 375 mg capsules*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Karbocistein Alkaloid 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 Karbocistein Alkaloid?

Kako bi se osiguralo da se Karbocistein Alkaloid 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 Karbocistein Alkaloid, 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 Karbocistein Alkaloid

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. listopada 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Karbocistein Alkaloid, 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 studenom 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule
(karbocistein)**

Datum: Studeni 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 Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Alkaloid - INT d.o.o., Slovenija, dana 29. listopada 2019. godine.

Karbocistein Alkaloid je mukolitik koji se koristi kao pomoćna terapija u liječenju bolesti dišnog sustava karakteriziranih stvaranjem prekomjerne viskozne sluzi uključujući kroničnu, opstruktivnu bolest dišnih puteva.

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

Djelatna tvar karbocistein pripada skupini pripravaka za liječenje kašlja i prehlade. Pokazalo se da karbocistein (S-karboksimetil L-cistein) kod zdravih životinjskih modela i onih s bronhitisom utječe na vrstu i količinu glikoproteina sluzi koja se izlučuje u respiratornom traktu.

Ispitivanja u ljudi pokazala su da karbocistein smanjuje hiperplaziju vrčastih (mukoznih) stanica. Stoga karbocistein može imati ulogu u liječenju poremećaja koje karakterizira abnormalna sluz.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule 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 lijeku *Mucodyne 375 mg capsules*, nositelja odobrenja Sanofi, Ujedinjeno Kraljevstvo, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1994. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Karbocistein Alkaloid tvrda kapsula sadrži 375 mg karbocisteina. Kapsule su pakirane u blistere od prozirne tvrde PVC/PVDC/aluminij folije, u kutiji.

Svaka kutija sadrži 20 ili 30 kapsula.

Pomoćne tvari u kapsuli su manitol, kukuruzni škrob, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule sadrži želatinu, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar karbocistein opisana je u Europskoj farmakopeji.

Karbocistein je bijeli do gotovo bijeli kristalični prah, gotovo netopljiv u vodi i alkoholu. Otapa se u razrijeđenim mineralnim kiselinama i u razrijeđenim otopinama alkalnih hidroksida.

Za djelatnu tvar karbocistein korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može 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.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za djelatnu tvar karbocistein.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar karbocistein je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom.

Za ispitivanje kakvoće djelatne tvari, proizvođač lijeka koristi metode opisane u Ph. Eur. te metode priložene uz Ovjernicu.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za više serija djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica prema Ph.Eur. monografiji i Ovjernici.

II.3 Lijek

Karbocistein Alkaloid su tvrde želatinske kapsule veličine No 1 (približno $19,4 \pm 0,3$ mm), napunjene homogenim bijelim praškom. Boja tijela kapsule i kapice kapsule je neprozirna tamnožuta.

Kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka je odgovarajuće prikazan te je navedena uloga pomoćnih tvari.

Farmaceutski razvoj temeljen je na razvoju formulacije lijeka koja će biti ekvivalentna s referentnim lijekom *Mucodyne 375 mg Capsules*. Fizikalno-kemijska, farmakodinamička i farmakokinetička svojstva djelatne tvari odgovarajuće su opisana. Odabrane pomoćne tvari su poznate i uobičajene u proizvodnji čvrstih oralnih farmaceutskih oblika. Provedeno ispitivanje binarnih smjesa djelatne tvari i pomoćnih tvari potvrdilo je njihovu kompatibilnost koja je dodatno potvrđena tijekom ispitivanja stabilnosti lijeka.

Razvoj proizvodnog postupka i izbor metode za oslobađanje djelatne tvari također su odgovarajuće opisani i obrazloženi kroz farmaceutski razvoj formulacije lijeka. Definirani su parametri procesne kontrole i kritične faze proizvodnje.

Odgovarajuće je opisan standardni proizvodni postupak s navedenim parametrima procesne kontrole. Proizvodni postupak odgovarajuće je validiran.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće pri puštanju lijeka u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Metode su odgovarajuće opisane i validirane. Postavljeni zahtjevi su u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja lijeka u uvjetima dugoročne stabilnosti do 18 mjeseci za tri serije lijeka i do 12 mjeseci za jednu seriju te ukupnih rezultata do 6 mjeseci ispitivanja u uvjetima ubrzane stabilnosti, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva karbocisteina su dobro poznata. Budući da je karbocistein 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*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja karbocisteina, 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 dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Mucodyne 375 mg capsules*, nositelja odobrenja Sanofi, s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je 40 zdravih muških ispitanika u uvjetima natašte. Lijek (jedna doza) su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 7 dana. Svi su ispitanici završili ispitivanje.

Prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**, ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte ("*fasting*") je prihvatljivo, s obzirom da je u sažetku opisa svojstava referentnog lijeka navedeno da se može uzimati neovisno o hrani te je riječ o obliku s trenutnim oslobađanjem (tvrda kapsula).

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24.0 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari karbocistein. 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 _{0-t} [ng/ml/h] | AUC _{0-∞} [ng/ml/h] | C _{max} [ng/ml] | t _{max} [h] |
|--------------------|---|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Ispitivani lijek | 9161,91 ± 1792,03 | 9276,26 ± 1786,38 | 2421,43 ± 693,96 | 2,00 (1,00 – 6,00) |
| Referentni lijek | 9277,08 ± 1676,84 | 9383,13 ± 1668,46 | 2471,19 ± 647,59 | 2,00 (1,00 – 6,00) |
| *Omjer (90% CI) | 98,46% (95,10% – 101,93%) | 98,57% (95,27% – 101,97%) | 97,48% (91,27% – 104,11%) | |
| AUC _{0-t} | Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t. | | | |
| AUC _{0-∞} | Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme. | | | |
| C _{max} | Vršna koncentracija analita u plazmi. | | | |
| t _{max} | Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi. | | | |
| * | ln-transformirane vrijednosti | | | |

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se lijek Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule smatra bioekvivalentnim referentnom lijeku *Mucodyne 375 mg capsules*, u uvjetima natašte.

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 Karbocistein Alkaloid.

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 Karbocistein Alkaloid odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Mucodyne* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Karbocistein Alkaloid 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 Karbocistein Alkaloid 375 mg tvrde kapsule 29. listopada 2019. godine.