

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Karbocistein Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule (karbocistein)

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

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

#### Što je Karbocistein Alpha-Medical i za što se koristi?

Karbocistein Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Karbocistein Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku *Rhinathiol carbocisteine capsules bij vastzittende hoest, capsules 375 mg* 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 Alpha-Medical pripada skupini lijekova zvanih „mukolitici“. Lijek se koristi za olakšavanje iskašljavanja otežanog gustom sluzi.

#### Kako djeluje Karbocistein Alpha-Medical?

Karbocistein Alpha-Medical djeluje tako što razrjeđuje sluz u dišnim putevima koja se potom lakše iskašljava.

#### Kako se primjenjuje Karbocistein Alpha-Medical?

Karbocistein Alpha-Medical su tvrde kapsule koje se uzimaju kroz usta.

Preporučena doza je dvije kapsule 3 puta na dan.

Karbocistein Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule ne smiju uzimati djeca mlađa od 2 godine. Lijek nije prikladan za djecu mlađu od 18 godina.

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

#### Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Karbocistein Alpha-Medical?

Budući da je Karbocistein Alpha-Medical 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.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Karbocistein Alpha-Medical?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Karbocistein Alpha-Medical odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Karbocistein Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Rhinathiol carbocisteine capsules bij vastzittende hoest, capsules 375 mg*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Karbocistein Alpha-Medical 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 Alpha-Medical?**

Kako bi se osiguralo da se Karbocistein Alpha-Medical 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 Alpha-Medical, 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 Alpha-Medical**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Karbocistein Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. lipnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Karbocistein Alpha-Medical, 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 srpnju 2021.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Karbocistein Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule  
(karbocistein)**

**Datum: Srpanj 2021.**

## 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 Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., RH, dana 30. lipnja 2021. godine.

Karbocistein Alpha-Medical se koristi za olakšavanje iskašljavanja otežanog gustom sluzi. Lijek sadrži djelatnu tvar karbocistein, mukolitičko sredstvo koje može smanjiti viskoznost bronhijalne sluzi.

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 Alpha-Medical 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 *Rhinathiol carbocisteine capsules bij vastzittende hoest, capsules 375 mg*, nositelja odobrenja sanofi-aventis Netherlands B.V, Nizozemska, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1982. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Karbocistein Alpha-Medical 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.1 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 uz dodatno ispitivanje mikrobiološke kakvoće karbocisteina i određivanje veličine čestica.

Za ispitivanje kakvoće djelatne tvari, proizvođač lijeka koristi metode opisane u Ph. Eur. te metode priložene uz Ovjernicu. Dodatno je priložen opis metode za određivanje veličine čestica.

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

Ovjernica Ph.Eur. propisuje period retestiranja karbocisteina od 60 mjeseci uz čuvanje u dvostrukim PE vrećama spremljenim u kartonske bubnjeve (*fibreboard drum*).

## II.3 Lijek

Karbocistein Alpha-Medical 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 je odgovarajuće opisan. Definirani su parametri procesne kontrole i kritične faze proizvodnje. Proizvodni postupak odgovarajuće je validiran.

Izbor metode za oslobađanje djelatne tvari kao i njena diskriminatorska svojstva također su odgovarajuće opisani i obrazloženi. Usporedni profili oslobađanja s referentnim lijekom pokazali su sličnost u fiziološkom rasponu pH 1,2-6,8. Također je potvrđena sličnost oslobađanja djelatne tvari iz tri serije proizvodne veličine u usporedbi s bio-serijom.

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 stabilnosti lijeka u uvjetima dugoročne i ubrzane stabilnosti, odobren je rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C. Ispitivanja fotostabilnosti potvrdila su da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

### 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 <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]
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)	<b>98,46%</b> (95,10% - 101,93%)	<b>98,57%</b> (95,27% - 101,97%)	<b>97,48%</b> (91,27% - 104,11%)	
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			

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Dodatno su dostavljeni i disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka.

Dissolution test je proveden između bio-serija ispitivanog i referentnog lijeka u medijima pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8 u uvjetima: apparatus II (lopatice), 75 rpm, 900 ml.

Dokazana je sličnost profila oslobađanja ispitivanog i referentnog lijeka u svim medijima izračunom  $f_2$  faktora sličnosti.

### **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 Alpha-Medical.

## **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 Karbocistein Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Rhinathiol carbocisteine capsules bij vastzittende hoest, capsules 375 mg* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Karbocistein Alpha-Medical 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 Alpha-Medical 375 mg tvrde kapsule 29. lipnja 2021. godine.