

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju (karbetocin)

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

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

Što je Karbetocin Alpha-Medical i za što se koristi?

Karbetocin Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Karbetocin Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku *Pabal 100 micrograms/ml, solution for injection* 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.

Karbetocin Alpha-Medical koristi se za liječenje žena neposredno nakon poroda. Kod nekih žena nakon porođaja maternica se ne kontrahira (steže) dovoljno brzo. Zbog toga se povećava mogućnost da će žena krvariti više nego što je normalno.

Kako djeluje Karbetocin Alpha-Medical?

Djelatna tvar lijeka Karbetocin Alpha-Medical je karbetocin, tvar slična oksitocinu (tvari koju tijelo prirodno proizvodi kako bi se maternica mogla stezati tijekom poroda). Karbetocin Alpha-Medical potiče kontrahiranje maternice te tako smanjuje rizik od krvarenja.

Kako se primjenjuje Karbetocin Alpha-Medical?

Karbetocin Alpha-Medical je otopina za injekciju, primjenjuje se kao injekcija u venu ili mišić, odmah nakon poroda.

Doza je jedna bočica (100 mikrograma) lijeka.

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 Karbetocin Alpha-Medical?

Budući da je Karbetocin Alpha-Medical generički lijek koji se primjenjuje intravenski ili intramuskularno u obliku vodene otopine i sadrži isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Karbetocin Alpha-Medical nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave lijeka Karbetocin Alpha-Medical?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Karbetocin 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 Karbetocin Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Karbetocin Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Pabal. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Karbetocin Alpha-Medical veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i 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 Karbetocin Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Karbetocin 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 Karbetocin 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 Karbetocin Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 03. kolovoza 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Karbetocin 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 kolovozu 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za
injekciju
(karbetocin)**

Datum: Kolovoz 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 Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 03. kolovoza 2021. godine.

Ovaj lijek je indiciran za prevenciju postporođajnog krvarenja zbog atonije maternice. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Farmakološka i klinička svojstva djelatne tvari, karbetocina, odgovaraju agonistima oksitocina dugog djelovanja.

Poput oksitocina, i karbetocin se selektivno veže na receptore oksitocina u glatkom mišiću maternice, potiče ritmičke kontrakcije maternice, povećava učestalost postojećih kontrakcija i podiže tonus miškulature maternice.

Karbetocin povećava učestalost i snagu kontrakcija postporođajne maternice.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju 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 *Pabal 100 micrograms/ml, solution for injection*, nositelja odobrenja nositelja odobrenja Ferring Ireland Ltd, koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 2007. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Karbetocin Alpha-Medical je otopina za injekciju, koja u 1 ml sadrži 100 mikrograma karbetocina. Pakiran je u staklenu bočicu od 2 ml, zatvorenu sivim čepom od bromobutilne gume i aluminijskom „flip off“ kapicom s plastičnim poklopcem. Pakiranje lijeka sadrži 4 bočice sa po 1 ml otopine.

Pomoćne tvari u lijeku su natrijev klorid, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar karbetocin nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Karbetocin je bijeli pahuljasti prašak, topljiv u vodi, higroskopian.

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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za karbetocin je u skladu sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari, uz razliku što od tri metode identifikacije djelatne tvari koristi dvije metode, u skladu sa smjernicom ICH Q6A. Proizvođač lijeka koristi analitičke metode usklađene s metodama proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za dvije serije djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na tri validacijske serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 18 mjeseci, uz uvjete čuvanja na 5°C.

II.3 Lijek

Karbetocin Alpha-Medical otopina za injekciju je bistra, bezbojna, sterilna otopina bez vidljivih čestica, pH vrijednosti $3,8 \pm 0,2$.

Razvoj lijeka Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju uglavnom se temelji na prethodnoj formulaciji referentnog lijeka *Pabal 100 micrograms/ml, solution for injection* (formulacija referentnog lijeka naknadno je izmijenjena). Sličnost formulacije predmetnog lijeka pokazana je s ranijom formulacijom referentnog lijeka. Navedeno je pokazano usporedbom rezultata analize dviju serija referentnog lijeka i jedne serije predmetnog lijeka pri čemu su između ostalog uspoređeni opis izgleda, bistrina i boja otopine, profili onečišćenja i pH vrijednost otopine. Dostavljenim rezultatima ispitivanja predloženog lijeka proizvođač je dokazao da je predložena formulacija lijeka prihvatljiva i u skladu s važećim smjernicama. Izbor metode sterilizacije (aseptička filtracija) je obrazložen u skladu sa smjernicom CPMP/QWP/054/98 važećom u vrijeme razvoja formulacije.

Nisu dostavljeni rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka u primjeni s obzirom da se Karbetocin Alpha-Medical mora primijeniti odmah nakon otvaranja bočice.

Postupak proizvodnje lijeka je odgovarajuće opisan uz navedena ispitivanja procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje u promet i u roku valjanosti. Zahtjevi kakvoće sadrže odgovarajuća ispitivanja za farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće u roku valjanosti lijeka sadrži sva ispitivanja propisana za puštanje lijeka u promet.

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

Dostavljeni su rezultati analize za tri validacijske serije lijeka proizvodne veličine. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim ICH smjernicama na tri validacijske serije lijeka proizvodne veličine u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da je lijek osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz

čuvanje u hladnjaku na temperaturi 2°C - 8°C te uz čuvanje u vanjskom pakiranju (kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

Proizvođač je također rezultatima ispitivanja stabilnosti potvrdio predložene uvjete čuvanja lijeka tijekom transporta: lijek se može čuvati na temperaturi 8°C - 25°C najduže 3 mjeseca, dok je na višim temperaturama (25°C - 40°C) najduže vrijeme čuvanja 3 dana.

III. NEKLINIČKI PODACI

Karbetocin Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka Pabal te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

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

Podnositelj zahtjeva dostavio je podatke o potrošnji oksitocina na tržištu Republike Hrvatske u posljednje 4 godine. Iz dostavljenih podataka može se zaključiti kako potrošnja oksitocina nije u kontinuiranom porastu kroz navedeni period. Karbetocin je sintetički analog oksitocina namijenjen za primjenu kod iste indikacije kao i oksitocin. Karbetocin i oksitocin imaju isti afinitet prema receptorima miometrija, no karbetocin se četiri puta duže od oksitocina zadržava vezan na receptore pa je za isti terapijski učinak potrebna znatno niža doza. Stoga bi se uvođenjem predmetnog lijeka u kliničku praksu ukupna potrošnja karbetocina i oksitocina mogla još i smanjiti.

Slijedom navedenog može se zaključiti kako uvođenje ovog lijeka na tržište neće značajnije povećati izloženost okoliša oksitocinu i njegovim analogima.

IV. KLINIČKI PODACI

Karbetocin Alpha-Medical razvijen je kao esencijalno sličan referentnom lijeku *Pabal 100 micrograms/ml, solution for injection*, nositelja odobrenja Ferring Ireland Ltd.

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav kao i referentni lijek pa se može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

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 Karbetocin 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 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 Karbetocin Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Pabal 100 micrograms/ml, solution for injection* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je Karbetocin Alpha-Medical u trenutku primjene vodena otopina i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

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 Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju 03. kolovoza 2021. godine.