

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Traneksamatna kiselina Alpha Medical 100 mg/ml otopina za injekciju

(traneksamatna kiselina)

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

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

Što je Traneksamatna kiselina Alpha Medical i za što se koristi?

Traneksamatna kiselina Alpha Medical je generički lijek. To znači da je lijek Traneksamatna kiselina Alpha Medical esencijalno sličan referentnom lijeku *Cyklokapron Injection 500 mg/5 ml* 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.

Traneksamatna kiselina koristi se u odraslih i djece starije od jedne godine za sprječavanje i liječenje krvarenja koja nastaju zbog stanja koje se naziva fibrinoliza, a koje onemogućuje zgrušavanje krvi.

Specifične indikacije uključuju:

- Pojačano ili nepravilno menstrualno krvarenje u žena,
- Krvarenje u probavnom traktu,
- Krvarenja u urinarnom (mokraćnom) sustavu, nakon operacija prostate ili operativnih zahvata koji imaju utjecaja na mokraćni sustav,
- Operacije uha, grla ili nosa,
- Ginekološke operacije ili poremećaji vezani uz porod,
- Operacije srca, abdomena (trbušne šupljine) ili druge veće operacije,
- Krvarenja do kojih dolazi nakon liječenja drugim lijekovima koji se koriste za razgradnju krvnih ugrušaka.

Kako djeluje Traneksamatna kiselina Alpha-Medical?

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical sadrži traneksamatnu kislinu koja spada u skupinu lijekova koji se nazivaju antihemoragici, antifibrinolitici, aminokiseline.

Antihemoragici zaustavljaju krvarenje djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi.

Kako se primjenjuje Traneksamatna kiselina Alpha-Medical?

Traneksamatnu kiselinu Alpha-Medical bolesnik će primiti u obliku spore intravenske injekcije.

Ako se traneksamatna kiselina primjenjuje u djece starije od godinu dana, doza će se izračunati prema težini djeteta.

Liječnik će odlučiti koja je ispravna doza za svakog bolesnika i koliko dugo mora primiti lijek.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Traneksamatna kiselina Alpha-Medical?

Budući da je Traneksamatna kiselina Alpha-Medical generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Cyklokapron Injection 500 mg/5 ml*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Traneksamatna kiselina Alpha-Medical?

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

Kao i svi drugi lijekovi, Traneksamatna kiselina 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 lijek Traneksamatna kiselina Alpha-Medical odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Traneksamatna kiselina Alpha-Medical odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Cyklokapron Injection 500 mg/5 ml*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Traneksamatna kiselina 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 Traneksamatna kiselina Alpha-Medical?

Kako bi se osiguralo da se Traneksamatna kiselina 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 lijek Traneksamatna kiselina 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 Traneksamatna kiselina Alpha-Medical

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Traneksamatna kiselina Alpha-Medical 100 mg/ml otopina za injekciju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. studenog 2020. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Traneksamatna kiselina 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 put revidiran u siječnju 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Traneksamatna kiselina Alpha Medical 100 mg/ml otopina
za injekciju**

(traneksamatna kiselina)

Datum: Siječanj 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 Traneksamatna kiselina Alpha-Medical 100 mg/ml otopina za injekciju, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., RH, dana 30. studenog 2020. godine.

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical se koristi za prevenciju i liječenje krvarenja zbog opće i lokalne fibrinolize u odraslih i djece starije od jedne godine.

Specifične indikacije uključuju:

Krvarenje uzrokovano generaliziranom ili lokaliziranom fibrinolizom kao što su:

- Menoragija i metroragija,
- Gastrointestinalno krvarenje,
- Hemoragični urinarni poremećaji, operacije prostate ili operativnih zahvata urinarnog trakta,
- Operacija uha, grla ili nosa (adenoidektomija, tonzilektomija, ekstrakcije zuba),
- Ginekološke operacije ili poremećaji vezani uz porod,
- Torakalna i abdominalna kirurgija i drugi veći kirurški zahvati kao što su kardiovaskularne operacije,
- Liječenje krvarenja zbog primjene lijeka s fibrinolitičkim djelovanjem.

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

Traneksamatna kiselina pripada skupini aminokiselina antifibrinolitika te postiže antihemoragički učinak inhibirajući fibrinolitička svojstva plazmina. Stvara se kompleks koji se sastoji od traneksamatne kiseline i plazminogena pri čemu se traneksamatna kiselina veže za plazminogen tijekom njegova pretvaranja u plazmin. Djelovanje kompleksa traneksamatna kiselina-plazmin na aktivnost fibrina je niže nego djelovanje slobodnog plazmina

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Traneksamatna kiselina Alpha-Medical 100 mg/ml otopina za injekciju 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 *Cyklokapron Injection 500 mg/5 ml*, nositelja odobrenja *Pfizer Limited*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1987. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedan mililitar otopine sadrži 100 mg traneksamatne kiseline, a jedna ampula s 5 ml otopine sadrži 500 mg traneksamatne kiseline.

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical nalazi se u staklenoj ampuli od 5 ml. Kutija sadrži 10 ampula u PVC ulošku.

Pomoćna tvar u lijeku je voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar traneksamatna kiselina opisana je u Europskoj farmakopeji.

Traneksamatna kiselina je bijeli, kristalični prašak, lako topljiv u vodi i ledenoj acetatnoj kiselini, gotovo netopljiv u etanolu i acetonu.

Za djelatnu tvar traneksamatna kiselina korištena je procedura Ph. Eur. Ovjernicom. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu 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.

Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar traneksamatna kiselina proizvođača lijeka je odgovarajući i postavljen u skladu s važećom Ph. Eur. Monografijom, važećom Ovjernicom te dodatnim parametrima proizvođača lijeka.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije traneksamatne kiseline. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Podaci o stabilnosti djelatne tvari nisu dostavljeni, već se proizvođač poziva na Ovjernicu Ph. Eur., što je prihvatljivo. *Re-test* period naveden na Ovjernici Ph. Eur. je 24 mjeseca, uz čuvanje u dvostrukim polietilenskim vrećama umetnutim u kartonsku bačvu.

II.3 Lijek

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical je bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica, pH vrijednosti od 6,5 do 8,0 te osmolalnosti između 600 i 700 mOsm/kg.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku *Cyklokapron Injection 500 mg solution for injection*, nositelja odobrenja Pfizer Limited, koji u svom sastavu ima traneksamatnu kiselinu i vodu za injekcije. Pokazana je sličnost u fizikalno-

kemijskim svojstvima i profilima onečišćenja između predmetnog lijeka i referentnog lijeka, što uključuje izgled, identifikaciju, gustoću, pH otopine, sadržaj srodnih spojeva te sadržaj djelatne tvari.

Proizvodni postupak je standardni, adekvatno je opisan te su naznačeni parametri procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti. Zahtjev kakvoće za lijek udovoljava Ph. Eur. monografiji za parenteralne pripravke i ICH Q6A smjernici.

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

Dostavljeni su rezultati analize za po 3 proizvodne serije lijeka dviju veličina serije. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više proizvodnih serija lijeka. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti u skladu s ICH Q1B smjernicom te rezultati ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 4 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

Nakon prvog otvaranja, lijek je potrebno upotrijebiti odmah.

III. NEKLINIČKI PODACI

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka *Cyklokapron Injection 500 mg solution for injection* 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*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja traneksamatne kiseline, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Podnositelj nije proveo ispitivanje bioekvivalencije sukladno smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) uz zadovoljenje uvjeta:

- ispitivani i referentni lijek imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari (traneksamatna kiselina),
- ispitivani i referentni lijek su istog farmaceutskog oblika,
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku primjenu.

Stoga se lijek Traneksamatna kiselina Alpha-Medical može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek *Cyklokapron Injection 500 mg solution for injection*, nositelja odobrenja Pfizer Limited. 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 Traneksamatna kiselina 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 Traneksamatna kiselina Alpha Medical 100 mg/ml otopina za injekciju odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Cyklokapron Injection 500 mg solution for injection* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Traneksamatna kiselina Alpha Medical u trenutku primjene vodena otopina namijenjena za intravensku primjenu 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 Traneksamatna kiselina Alpha Medical 100 mg/ml otopina za injekciju 30. studenog 2020. godine.