



Krkinini generički lijekovi s dodanom vrijednosti

Krka's Added-value Generic Medications

 **Mateja Grošelj,**
 **Breda Barbič-Žagar***

Krka, d. d., Novo mesto,
Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto,
Slovenija

SAŽETAK: Tijekom 65 godina svojega postojanja Krka je iz maloga farmaceutskeg laboratorija prerasla u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini se inovativni generički lijekovi s dodanom vrijednosti razvijaju primjenom našega vlastitog znanja i umijeća. Time se osiguravaju ključne prednosti u odnosu prema konkurentskim proizvodima, koje su rezultat razvoja novih tehnologija primijenjenih u proizvodnji djelatnih tvari i farmaceutskih oblika. Pri planiranju naše ponude lijekova uvijek pažljivo pratimo najčešće bolesti u modernome svijetu. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir širokog raspona pakiranja, jačina i kombinacija u jednoj tableti. Terapijska se ekvivalentnost Krkinih proizvoda s originalnim lijekovima dokazuje u *in vivo* istraživanjima bioekvivalencije. Rezultati mnogobrojnih kliničkih istraživanja pokazuju da su naši lijekovi učinkoviti i dobro podnošljivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

SUMMARY: In its 65-year history, Krka has grown from a small pharmaceutical laboratory to become one of the leading generic pharmaceutical companies in the world. Krka's innovative, added-value generic medications are developed using the company's own know-how. This ensures that they hold certain key advantages over competitor products, resulting from the development of new technologies used in the production of active ingredients and dosage forms. When planning our product portfolio, we closely monitor the most common diseases in the modern world. We allow doctors and patients to choose from a wide variety of packaging, strengths, and single-pill combinations. The therapeutic equivalence of our medications with the originator's medications is demonstrated by *in vivo* bioequivalence studies. The results of numerous clinical studies show that our medications are effective and well-tolerated by patients in clinical practice.

KLJUČNE RIJEČI: generički lijekovi s dodanom vrijednosti, kvaliteta, vertikalno integrirana proizvodnja, klinička istraživanja.

KEYWORDS: added-value generics, quality, vertically integrated production, clinical studies.

CITATION: *Cardiol Croat.* 2019;14(5-6):146-9. | <https://doi.org/10.15836/ccar2019.146>

***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Breda Barbič-Žagar, Krka d. d., Dunajska 65, SLO-1000 Ljubljana, Slovenia. / Phone: +386-1-4751-339 / E-mail: breda.zagar@krka.biz

ORCID: Mateja Grošelj, <http://orcid.org/0000-0002-4035-7691> • Breda Barbič-Žagar, <http://orcid.org/0000-0002-1173-7361>

TO CITE THIS ARTICLE: Grošelj M, Barbič-Žagar M. Krka's Added-value Generic Medications. *Cardiol Croat.* 2019;14(5-6):146-9. | <https://doi.org/10.15836/ccar2019.146>

TO LINK TO THIS ARTICLE: <https://doi.org/10.15836/ccar2019.146>

Uvod

Tijekom 65 godina svojeg postojanja Krka je iz maloga farmaceutskeg laboratorija koji je započeo manje od 10 ljudi prerasla u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu s više od 12 000 zaposlenika. Osnovna poslovna djelatnost tvrtke jest proizvodnja i prodaja lijekova na recept (više od 80 %), bezreceptnih preparata (gotovo 10 %) te veterinarskih proizvoda (5 %).¹ Pri planiranju naše ponude lijekova uvijek pažljivo pratimo najčešće bolesti u modernome svijetu. Kardiovaskularni lijekovi čine najvažniju skupinu lijekova na recept u našoj ponudi, a svakodnevno se njima liječi gotovo 22 milijuna bolesnika.^{1,2}

Krka proizvodi visoko kvalitetne, učinkovite i sigurne lijekove koji se na tržištu promoviraju

Introduction

In its 65-year history, Krka has grown from a small pharmaceutical laboratory employing less than 10 people to become one of the leading generic pharmaceutical companies in the world employing more than 12,000 people. Our core business is the production and sale of prescription pharmaceuticals (more than 80%), non-prescription products (almost 10%), and animal health products (5%).¹ When planning our product portfolio, we closely monitor the most common diseases in the modern world. Cardiovascular medications are our most important therapeutic group of prescription medications, with 22 million patients treated every day.^{1,2}

Krka produces high-quality, effective, and safe medications that are marketed under the compa-

RECEIVED:
May 27, 2019

UPDATED:
May 30, 2019

ACCEPTED:
June 15, 2019



pod vlastitim zaštićenim imenima. Naš vertikalno integriran model proizvodnje omogućuje nam potpun nadzor nad cijelim proizvodnim procesom od djelatne tvari do završnoga proizvoda. Usredotočeni smo na razvoj inovativnih generičkih lijekova s dodanom vrijednosti koji su rezultat našega vlastitog znanja i umijeća. Time se osigurava da naši proizvodi posjeduju ključne prednosti nekoliko godina nakon stupanja na tržište. Te su prednosti rezultat razvoja novih tehnologija primjenjivanih u proizvodnji djelatnih tvari i farmaceutskih oblika.¹

Kvaliteta

Djelatne tvari ugrađene u generičke lijekove proizvedene u Krki najčešće su sintetizirane s pomoću naših vlastitih postupaka biosinteze i kemijske sinteze. Posjedujemo više od 350 inovacija zaštićenih patentom za koje smo dobili više patenata u različitim europskim, američkim i azijskim zemljama. Gospodarska komora Slovenije dodijelila je Krki brojne nagrade za inovaciju, uključujući i *Zlatnu nagradu* za dvoslojnu tabletu s kombinacijom dviju djelatnih tvari u jednoj tableti koja se koristi u liječenju arterijske hipertenzije. Ta se inovacija temelji na integraciji više inovativnih pristupa u sintezi telmisartana, na razvoju formulacije te na proizvodnji dvoslojnih tableta koje sadržavaju telmisartan i hidroklorotiazid koji sinergistički djeluju na arterijski tlak (**Slika 1**). Taj inovativni proizvod omogućuje brzo i pouzdano otpuštanje obiju fizički odvojenih djelatnih tvari ugrađenih u dvoslojnu tabletu. Time se osigurava očuvanje kemijske stabilnosti obiju djelatnih tvari te održanje kvalitete proizvoda.¹

ny's own brands. Our vertically integrated production model allows us to have complete oversight of the whole production process from the active ingredient to the finished product. Our focus is on developing innovative, added-value generic medications, which are the result of our own know-how. This ensures that our products have advantages of key importance for several years after they have been introduced to the market. They result from the development of new technologies used in the production of active ingredients and dosage forms.¹

Quality

The active ingredients most commonly built into Krka's generic medications are synthesized using our own biosynthesis and chemical synthesis processes. We have more than 350 patent-protected innovations for which we have obtained several patents in various European, American, and Asian countries. The Chamber of Commerce and Industry of Slovenia has presented Krka with a number of awards for innovation, including the Golden Award for a bilayer tablet, a single-pill combination of two active ingredients used in the treatment of hypertension. This innovation is based on integrating several innovative approaches in the synthesis of telmisartan, the development of the formulation, and the production of bilayer tablets containing telmisartan and hydrochlorothiazide, which act synergistically on blood pressure (**Figure 1**). The innovative product ensures quick and reliable release of both physically separated active ingredients built into the bilayer tablet. This guarantees that both active ingredients remain chemically stable and that the product's quality is sustained.¹



FIGURE 1. Innovative formulation of the single-pill combination of 80 mg telmisartan and 25 mg hydrochlorothiazide, which releases two active ingredients physically separated from each other in a bilayer tablet.

Visoka kvaliteta našeg telmisartana također je potvrđena u nedavnom povlačenju nekih proizvoda koji sadržavaju valsartan, losartan i irbesartan u Europi i SAD-u zbog nitrozaminskih nečistoća. Nekoliko je proizvođača sartana moralo povući proizvode s tržišta, dok su Krkini sartani (valsartan, kandesartan, losartan, olmesartan i irbesartan) ostali na tržištu zbog svoje dokazane visoke kvalitete. Proveli smo znanstvenu procjenu načina sinteze za sve aktivne supstance sartana. Rezultati su pokazali da ne postoje uvjeti za stvaranje nikakvih nitrozaminskih nečistoća. Uveli smo sve potrebne mjere i proveli rigorozno testiranje kako bismo dokazali da mjerljiva razina nitrozaminskih nečistoća nije prisutna u našim sartanima.²

The high quality of our telmisartan was also confirmed by the recent withdrawal of some products containing valsartan, losartan, and irbesartan due to nitrosamine impurities in Europe and in the USA. Several producers of sartan products had to withdraw their products from the markets, while Krka's sartan products (products with active substances valsartan, candesartan, losartan, olmesartan, and irbesartan) remained on the markets due to their proven high quality. We have scientifically evaluated routes of synthesis for all active sartan substances. The results have shown that there are no conditions for the formation of any nitrosamine impurities. We have implemented all necessary measures and conducted rigorous testing to prove no quantifiable levels of nitrosamine impurities are present in our sartans.²

Nove mogućnosti liječenja

Našom ponudom novih jačina lijekova te raznih kombinacija u jednoj tableti omogućujemo liječnicima da izaberu najprikladniji lijek za svoje bolesnike. Prva smo tvrtka koja je na tržište plasirala doze atorvastatina od 30 i 60 mg te rosuvastatina u dozama od 15 i 30 mg. Kroz ponudu od više od 70 kombinacija dvaju ili triju antihipertenziva u jednoj tableti u različitim jačinama, omogućavamo liječnicima odabir najbolje opcije liječenja za svakog od svojih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Među kombinacijama s perindoprilom najnovija je trostruka kombinacija u jednoj tableti koja sadržava perindopril, indapamid i amlodipin. Takva kombinacija triju djelatnih tvari iz svih triju preporučenih skupina antihipertenziva u jednoj tableti, tj. ACE inhibitor, diuretik i blokator kalcijevih kanala, omogućuje univerzalnu primjenu u liječenju hipertenzije, što olakšava liječenje. Krka je prva farmaceutska tvrtka u svijetu koja je liječnicima i bolesnicima ponudila ovakvu trostruku kombinaciju.¹

Svjesni smo važnosti prevencije kardiovaskularnih događaja i potrebe za novim metodama liječenja u bolesnika s više čimbenika rizika. Primjerice, više od polovice ljudi s visokim arterijskim tlakom također ima i visoki kolesterol. Kad su ta dva čimbenika istodobno prisutna, njihov se utjecaj na razvoj bolesti ne zbraja, nego množi. Stoga su naši najnoviji proizvodi fiksne kombinacije lijekova za istodobno liječenje visokih vrijednosti kolesterola i arterijskoga tlaka u samo jednoj tableti na dan. Kombinacije lijekova u jednoj tableti koji smanjuju masnoće i arterijski tlak poboljšavaju pridržavanje liječenja te su stoga učinkovitije u sprječavanju kardiovaskularnih događaja.

Terapijska ekvivalentnost

Krkin je lijek ekvivalentan originatorskom lijeku. Njihova se farmaceutska ekvivalentnost dokazuje *in vitro* testovima otapanja, a *in vivo* terapijska ekvivalentnost dokazuje se u studijama bioekvivalencije; u obama slučajevima izravno uspoređujemo naše lijekove s originatorskim lijekovima. Istraživanja bioekvivalencije Krkinih lijekova provode se u nekoliko europskih i sjevernoameričkih zemalja. Provode se na visokoj znanstvenoj i profesionalnoj razini u skladu sa strogim međunarodnim propisima koji uključuju dobru kliničku praksu (eng. *Good Clinical Practice*; GCP), dobru laboratorijsku praksu (eng. *Good Laboratory Practice*; GLP), te smjernice Europske agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*) i Agencije za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*) za klinička istraživanja glede medicinskih, regulacijskih i etičkih standarda. Istraživanja se provode na lokacijama koje zadovoljavaju uvjete GCP-a i GLP-a i nad kojima inspekciju redovito provode europska i američka regulativna tijela.¹

Krkin rosuvastatin ima ugrađenu djelatnu tvar koja se sintetizira našim vlastitim postupkom sinteze, u kojem se tabletu oblaže inovativnom tankom ovojnicom. Terapijska ekvivalentnost s referentnim rosuvastatinom dokazana je u istraživanju bioekvivalencije (Slika 2).³

Djelotvornost i sigurnost u kliničkoj praksi

Nakon plasiranja lijeka na tržište redovito pratimo njegovu učinkovitost i sigurnost u kliničkoj praksi u kliničkim istraživanjima. Na taj način dobivamo više detaljnih podataka, a liječnicima dajemo priliku da se bolje upoznaju s našim li-

New treatment options

By offering new dosage strengths and various single-pill combinations, we allow doctors to select the most appropriate medication for their patients. We were the first company to launch 30 mg and 60 mg strengths of atorvastatin and 15 mg and 30 mg strengths of rosuvastatin. With more than 70 single-pill combinations of two or three antihypertensives in various strengths, we provide doctors with the best treatment option for each of their patients with arterial hypertension. Among perindopril combinations, the latest is the triple single-pill combination containing perindopril, indapamide, and amlodipine. A single-pill combination of active substances from three recommended groups of antihypertensives in one tablet, an ACE inhibitor, a diuretic, and a calcium channel blocker, allows the product to be universally used in the treatment of hypertension, which facilitates treatment. Krka was the first pharmaceutical company in the world to offer this triple combination to doctors and patients.¹

We are aware of the importance of preventing cardiovascular events and of the need for new treatment methods for patients with several risk factors. More than half of all people with high blood pressure, for example, also have high cholesterol. When these two risk factors occur together, their impact on disease progression is not only added but multiplied. Therefore, our newest products are single-pill combinations of medications for concurrent treatment of high cholesterol and blood pressure with a single tablet a day. Single-pill combinations of medications that lower lipid and blood pressure help improve patient compliance and thus more effectively prevent occurrences of cardiovascular events.

Therapeutic equivalence

A Krka medication is equal to the originator's medication. Their pharmaceutical equivalence is demonstrated with *in vitro* dissolution testing, while *in vivo* therapeutic equivalence is demonstrated with bioequivalence studies; in both cases we directly compare our medication with the originator's medication. Krka's bioequivalence studies are performed in several European and North American countries. They are performed at a high scientific and professional level in line with strict international requirements (Good Clinical Practice (GCP), Good Laboratory Practice (GLP), European Medicines Agency and Food and Drug Administration guidelines) for clinical trials regarding medical, regulatory, and ethical standards. The studies are performed on locations compliant with GCP and GLP, which are regularly inspected by the European and American regulatory authorities.¹

Krka's rosuvastatin has a built-in active ingredient that was synthesized using our own synthesis procedure, with the tablet wrapped in an innovative film coating. Therapeutic equivalence with the reference rosuvastatin was proven with a bioequivalence study (Figure 2).³

Efficacy and safety in clinical practice

After a medication has been launched on the market, we regularly monitor its efficacy and safety in everyday practice by conducting clinical studies. In this way we obtain more in-depth data and give doctors an opportunity to get acquainted with our medications and thus acquire valuable experience.

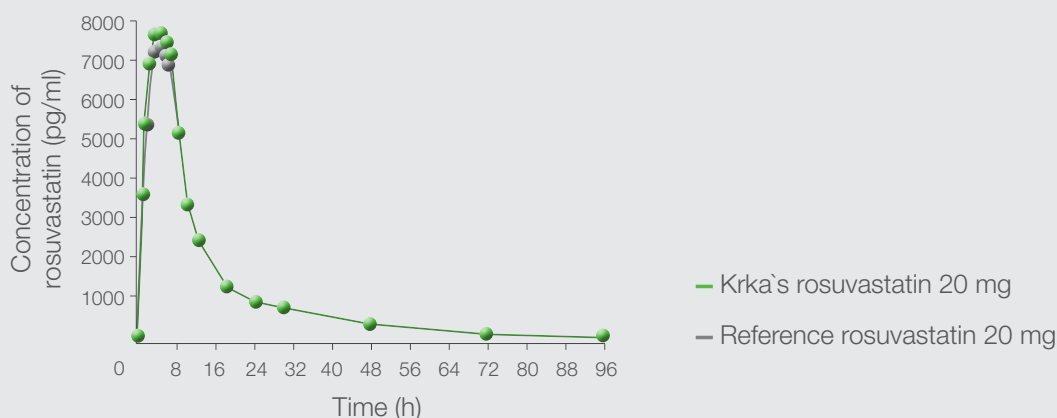


FIGURE 2. Bioequivalence study of Krka's rosuvastatin 20 mg versus reference rosuvastatin 20 mg.

jekovima i time steknu vrijedna iskustva. Provedeno je nekoliko međunarodnih intervencijskih istraživanja s našim kardiovaskularnim lijekovima, kao što su INTER-ARS (Atoris), HEMERA (Ampril i Lorista i njihove fiksne kombinacije), ROSU-PATH (Roswera) i VICTORY (Valsacor i njegove fiksne kombinacije) kako bi se dobili odgovori na razna klinička pitanja.¹ Najnovije istraživanje koje je još u tijeku jest istraživanje PRECIOUS na Krkinim fiksnim kombinacijama s perindoprilom (Dalneva, Co-Dalneva). Objava rezultata istraživanja očekuje se početkom 2020. godine.² U neintervencijskim istraživanjima bolesnike se svakodnevno prati u kliničkoj praksi, a metoda liječenja, izbor lijeka, režim propisivanja, ustroj istraživanja i praćenje bolesnika ni na koji se način se ne razlikuju od uobičajenog liječenja.¹

Rezultati naših kliničkih istraživanja provedenih na gotovo 350 000 ispitanika iz 27 zemalja dokazuju da su Krkini lijekovi učinkoviti i sigurni kod velikog broja različitih bolesnika.² Rezultati istraživanja bilježe se, analiziraju i prikazuju na međunarodnim kongresima. Tako je kliničko istraživanje VICTORY predstavljeno na kongresu Europskog društva za hipertenziju (ESH 2016) u Parizu, a kliničko istraživanje ROSUPATH na kongresu Europskog kardiološkog društva (ESC 2016) u Rimu te se objavljuju u međunarodnim znanstvenim časopisima. Time pridonosimo povjerenju koje stručnjaci i bolesnici već desetljećima iskazuju Krkinim lijekovima.

Zaključak

Naš je cilj biti pouzdan partner u liječenju liječnicima, ljekarnicima i bolesnicima, time što nudimo generičke lijekove s dodanom vrijednošću, razvijene primjenom našeg vlastitog znanja i umijeća. Upravo to osigurava visoka kvaliteta proizvoda i njihova dostupnost u širokom rasponu pakiranja, jačina i fiksnih kombinacija. Rezultati mnogobrojnih kliničkih istraživanja pokazuju da su naši lijekovi učinkoviti i dobro podnošljivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Several international interventional clinical studies have been conducted with our cardiovascular medications, such as INTER-ARS (Atoris), HEMERA (Ampril and Lorista and their single-pill combinations), ROSU-PATH (Roswera), VICTORY (Valsacor and its single-pill combinations) to provide answers to various issues.¹ The latest, still ongoing study is the PRECIOUS study on Krka's perindopril single-pill combinations (Dalneva, CoDalneva). Its results are expected in the beginning of 2020.² In non-interventional clinical studies, the patients are monitored in everyday clinical practice, where the selection of patients, treatment method, selection of the medication and its prescribing regimen, study design, and patient monitoring do not differ in any way from the established treatment.¹

The findings of our clinical studies in almost 350,000 patients in 27 countries demonstrate that Krka's medications are effective and safe in a wide range of patients.² Study findings are documented, analysed, and presented at international congresses (the clinical study VICTORY was presented at the 26th Meeting of the European Society of Hypertension (ESH 2016) in Paris and the clinical study ROSUPATH at the congress of the European Society of Cardiology (ESC 2016) in Rome) and published in international medical journals. They contribute to the trust the professional public and patients have had in Krka's medications for decades.

Conclusion

Our aim is to be a reliable partner in health to doctors, pharmacists, and patients by offering them added-value generic medications developed by our own know-how. This assures high quality of the products and their availability in a wide variety of packaging, strengths, and single-pill combinations. The results of numerous clinical studies show that our medications are effective and well-tolerated in clinical practice.

LITERATURE

1. Barbič-Žagar B. Krka added value generics. *Krka Med Farm.* 2014;26(38):6-13.
2. Data on file, Krka, d.d., Novo mesto, 2019.
3. Comparative, single-dose, bioavailability study of two rosuvastatin 20 mg tablets formulation in healthy male volunteers under fasting condition, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2009.