

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete (deksketoprofen)**

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

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

#### **Što je Deksketoprofen JGL i za što se koristi?**

Deksketoprofen JGL je generički lijek. To znači da je Deksketoprofen JGL esencijalno sličan referentnom lijeku Dexomen 25 mg filmom obložene tablete 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.

Deksketoprofen JGL se koristi za ublažavanje blage do umjerene boli poput boli u mišićima, bolnih mjesečnica (dismenoreje), zubobolje.

#### **Kako djeluje Deksketoprofen JGL?**

Deksketoprofen JGL sadrži djelatnu tvar deksketoprofen, lijek protiv bolova iz skupine lijekova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi.

#### **Kako se primjenjuje Deksketoprofen JGL?**

Deksketoprofen JGL su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta s odgovarajućom količinom vode. Tablete se preporuča uzimati s hranom jer se tako može smanjiti rizik od nuspojava u želucu ili crijevima. Međutim, kod akutne boli tabletu je potrebno uzeti na prazan želudac, tj. najmanje 30 minuta prije obroka jer će tako lijek početi malo brže djelovati.

Potrebna doza Deksketoprofena JGL ovisi o naravi, težini i trajanju boli. Liječnik će odrediti koliko tableta bolesnik treba uzimati dnevno i koliko dugo.

Preporučena doza je pola tablete (12,5 mg) svakih 4 do 6 sati ili 1 tableta (25 mg) svakih 8 sati, ali ne više od ukupno tri tablete dnevno (75 mg).

Bolesnicima starije životne dobi ili onima koji imaju problema s bubrezima ili jetrom, liječnik će propisati nižu početnu dozu, odnosno ukupnu dnevnu dozu od najviše 2 tablete (50 mg).

U starijih bolesnika ova početna doza se može poslije povećati na uobičajenu preporučenu dozu (75 mg) ako se Deksketoprofen JGL dobro podnosi.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene 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 Deksketoprofen JGL?**

Budući da je Deksketoprofen JGL generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Deksketoprofen JGL?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Deksketoprofen JGL odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Deksketoprofen JGL odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Deksketoprofen JGL veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Deksketoprofen JGL?**

Kako bi se osiguralo da se Deksketoprofen JGL 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 Deksketoprofen JGL, 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 Deksketoprofen JGL**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 25. srpnja 2018.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Deksketoprofen JGL, 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 2018.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete  
(deksketoprofen)**

**Datum: Kolovoz 2018.**

## 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 Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 25. srpnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za simptomatsko liječenje blage do umjerene boli kao što su mišićno-koštana bol, dismenoreja, zubobolja.

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

Djelatna tvar u Deksketoprofen JGL filmom obloženim tabletama je deksketoprofen u obliku deksketoprofentrometamola, koji je trometaminska sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima i pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom puta ciklooksigenaze. Dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperokside PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub> koji stvaraju prostaglandine PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> i PGD<sub>2</sub> te ujedno prostaciklin PGI<sub>2</sub> i tromboksane (TxA<sub>2</sub> i TxB<sub>2</sub>). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi zahvatiti druge upalne medijatore poput kinina, uzrokujući neizravno djelovanje koje bi bilo dodatno na izravno djelovanje.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Dexomen 25 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o., koji je prvi put u Europskoj uniji odobreno 1996. godine pod imenom *Enantyum 25 mg, comprimidos recubiertos* (za nositelja odobrenja Laboratorios Menarini).

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Deksketoprofen JGL su filmom obložene tablete koje sadrže 36,9 mg deksketoprofentrometamola što odgovara 25 mg deksketoprofena. Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere, u kutiju. Svaka kutija sadrži 10 ili 20 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza; kukuruzni škrob; prethodno geliran kukuruzni škrob; hidroksipropilceluloza; magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su hipromeloza 3cP; titanijev dioksid; makrogol 400.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar deksketoprofentrometamol (sol (S)-Ketoprofena i trometamola) nije opisana u Europskoj farmakopeji, ni u američkoj farmakopeji (USP). U farmakopejama je opisana djelatna tvar ketoprofen ((±)-Ketoprofen).

Deksketoprofentrometamol je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, vrlo lako topljiv u metanolu i etanolu, topljiv u izopropilnom alkoholu i vodi.

Prijavljena su dva proizvođača djelatne tvari te se za oba proizvođača koristi 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 za djelatnu tvar je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za deksketoprofentrometamol obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevima oba proizvođača djelatne tvari koji su ocijenjeni odgovarajućima.

Priloženi su certifikati analize za više serija oba proizvođača djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija deksketoprofentrometamola. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari oba proizvođača od 3 godine uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

### **II.3 Lijek**

Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle tablete promjera otprilike 9 mm s razdjelnim urezom na obje strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lijek je razvijan po uzoru na referentni lijek *Enantyum 25 mg, comprimidos recubiertos*, nositelja odobrenja Laboratorios Menarini. Cilj farmaceutskog razvoja lijeka bio je proizvesti filmom obložene tablete s razdjelnim urezom, trenutnog oslobađanja koje sadrže 36,9 mg deksketoprofentrometamola (što odgovara 25 mg deksketoprofena u cijeloj tableti, odnosno 12,5 mg u polovici tablete). Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Ispitivanjem bioekvivalencije potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog lijeka Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka *Enantyum 25 mg, comprimidos recubiertos*. Dostavljeni su i usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz serija lijeka korištenih u ispitivanju bioekvivalencije, na temelju kojih je zaključeno da je *in vitro* oslobađanje referentnog i testnog lijeka slično u sva tri medija (pH 1.2, 4.5 i 6.8).

Lijek se proizvodi metodom vlažne granulacije djelatne tvari s dijelom pomoćnih tvari te se u konačnoj smjesi dodaje ostatak pomoćnih tvari nakon čega slijedi komprimiranje u okrugle tablete s razdjelnim urezom s obje strane i konačno oblaganje. Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za više serija lijeka proizvedenih s djelatnom tvari oba proizvođača deksketoprofentrometamola. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više serija lijeka (koje sadrže djelatnu tvar oba proizvođača deksketoprofentrometamola) u pakiranju predloženom za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije značajno osjetljiv na svjetlost. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Deksketoprofen JGL je generički lijek referentnog lijeka Dexomen 25 mg filmom obložene tablete 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 deksketoprofena, 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 ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Enantyum 25 mg, comprimidos recubiertos*, nositelja odobrenja Laboratorios Menarini, s tržišta Španjolske.

Provedeno je randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta deksketoprofena ispitivanog i referentnog lijeka natašte, u 36 zdravih ispitanika (19 muških i 17 ženskih) s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 i 12 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar deksketoprofen. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. 35 ispitanika je završilo ispitivanje te je bilo uključeno u statističku analizu. 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><br>[ng/ml/h] | AUC <sub>0-∞</sub><br>[ng/ml/h] | C <sub>max</sub><br>[ng/ml] | t <sub>max</sub><br>[h] |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Ispitivani lijek | 3886,68 ± 781.65                | 3932,74 ± 794,01                | 2732,10 ± 778,70            | 0,67<br>(0,33 – 3,00)   |

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

|                          |  |                           |                            |                       |
|--------------------------|--|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Referentni lijek</b>  | 3945,07 ± 984,51   | 3992,61 ± 1004,45         | 2759,73 ± 943,00           | 0,67<br>(0,33 – 1,75) |
| <b>*Omjer (90% CI)</b>   | 99,61<br>(96,32 – 103,01)  | 99,62<br>(96,29 - 103,06) | 101,26<br>(89,80 – 114,18) |                       |
| <b>AUC<sub>0-t</sub></b> | Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t. |                           |                            |                       |
| <b>AUC<sub>0-∞</sub></b> | Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.                            |                           |                            |                       |
| <b>C<sub>max</sub></b>   | Najveća koncentracija analita u plazmi.  |                           |                            |                       |
| <b>t<sub>max</sub></b>   | Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.   |                           |                            |                       |

\* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni 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 Deksketoprofen JGL.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. 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 Deksketoprofen JGL odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Dexomen 25 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Deksketoprofen JGL i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Deksketoprofen JGL 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 Deksketoprofen JGL 25 mg filmom obložene tablete 25. srpnja 2018. godine.