

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Expedol 500 mg tablete (paracetamol)

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

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

Što je Expedol i za što se koristi?

Expedol je generički lijek. To znači da je Expedol esencijalno sličan referentnom lijeku *Panadol 500 mg film-coated tablets* 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.

Expedol se koristi za ublažavanje blage do umjerene boli, npr. kod glavobolje, uključujući migrenu i glavobolju zbog napetosti, zubobolje, boli u leđima, reumatske i mišićne boli, menstrualne boli, grlobolje, bolova uzrokovanih prehladom i gripom. Preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog artritisa kojeg je dijagnosticirao liječnik.

Expedol se također koristi i za snižavanje povišene tjelesne temperature.

Kako djeluje Expedol?

Expedol sadrži djelatnu tvar paracetamol koji je analgetik (ublažava bol) i antipiretik (snižava povišenu tjelesnu temperaturu).

Kako se primjenjuje Expedol?

Expedol su tablete, uzimaju se kroz usta i samo tijekom kraćeg razdoblja.

Ne smiju se uzimati duže od 3 dana, bez savjeta liječnika.

Uobičajena doza za odrasle i adolescente u dobi od 16 godina i starije je 1-2 tablete svakih 4-6 sati, prema potrebi do 4 puta na dan.

Bolesnik ne smije uzeti više od 8 tableta unutar 24 sata, a najmanji razmak između dvije doze treba biti 4 sata.

Preporučena doza za djecu u dobi od 6-10 godina je pola tablete, za djecu u dobi od 10-12 godina 1 tableta, a za djecu u dobi od 12-15 godina 1-1 i pola tablete do 4 puta dnevno.

Expedol nije namijenjen za djecu u dobi ispod 6 godina.

Ovaj lijek izdaje se bez liječničkog recepta.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Expedol?

Budući da je Expedol generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje usporedbe profila oslobađanja na temelju kojih je nositelj zatražio mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije. Osnova za *BCS-based biowaiver* temelji se na smjernici "*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).

Osnova za *BCS-based biowaiver* ocijenjena je prihvatljivom.

Koje su moguće nuspojave lijeka Expedol?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Expedol odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Expedol odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Panadol 500 mg film-coated tablets*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Expedol 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 Expedol?

Kako bi se osiguralo da se Expedol 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 Expedol, 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 Expedol

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Expedol 500 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. veljače 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Expedol, 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 ožujku 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Expedol 500 mg tablete
(paracetamol)**

Datum: Ožujak 2019.

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 Expedol 500 mg tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 26. veljače 2019. godine.

Ovaj lijek je blagi analgetik i antipiretik i indiciran je za:

- ublažavanje blage do umjerene boli, npr. kod glavobolje, uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju, zubobolje, boli u leđima, reumatske i mišićne boli, dismenoreje, grlobolje, bolova uzrokovanih prehladom i gripom. Preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog artritisa kojeg je dijagnosticirao liječnik.
- snižavanje povišene tjelesne temperature

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

Djelatna tvar u lijeku Expedol je paracetamol koji u terapijskim dozama djeluje analgetski i antipiretski.

Mehanizam analgetskog učinka paracetamola odnosi se na inhibiciju sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (SZS), ali ne i na periferiji.

Antipiretički učinak paracetamola posljedica je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu. On se očituje u perifernoj vazodilataciji s posljedičnim pojačanim protokom krvi kroz kožu i znojenjem, uslijed čega se snižava povišena tjelesna temperatura.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Expedol 500 mg tablete 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 lijeku *Panadol 500 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Limited, Irska, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1984. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Expedol tablete sadrže 500 mg paracetamola. Pakirane su u Al/PVC/PVDC blistere, u kutiji. Svaka kutija sadrži 10 ili 20 tableta.

Pomoćne tvari su prethodno geliran kukuruzni škrob, stearatna kiselina, povidon, krosppovidon, mikrokristalična celuloza i magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar paracetamol opisana je u Europskoj farmakopeji.

Paracetamol je bijeli kristalični prašak bez mirisa, bez kiralnih centara, bez poznatih polimorfničkih oblika, nema enantiomera. Gotovo je netopljiv u vodi, vrlo lako topljiv u etanolu, gotovo netopljiv u metilenkloridu, topljiv u kipućoj vodi i natrijevom hidroksidu.

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar od dva proizvođača djelatne tvari koji koriste CEP proceduru. 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 oba proizvođača se pozivaju na CEP-ove.

Dostavljen je konsolidirani zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za paracetamol oba prijavljena proizvođača djelatne tvari. Zahtjev je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom.

Dostavljeni su certifikati analize za tri serije djelatne tvari svakog proizvođača djelatne tvari i u skladu su sa Ph. Eur. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

U Ovjernici jednog proizvođača naveden je period retestiranja od 4 godina uz čuvanje u dvoslojnoj PE vreći uloženoj u kartonski bubanj ili u jednoslojnoj PE vreći uloženoj u PP vreću i zaštićeno od svjetlosti.

U Ovjernici drugog proizvođača naveden je period retestiranja od 5 godina uz čuvanje u PE vreći uloženoj u tkanu PE vreću, kartonski bubanj ili PE bubanj.

II.3 Lijek

Expedol su bijele, duguljaste i bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani, dužine 18,6 mm i širine 8,4 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je izrada kompaktne tablete najmanje moguće veličine, s obzirom na visoki udio djelatne tvari koja ima svojstva brze raspadljivosti i otpuštanja djelatne tvari. Proizvođač se odlučio na korištenje intermedijera, odnosno granulata paracetamola s pomoćnim tvarima, s udjelom paracetamola 90%, koji ima dobra svojstva tečenja praška i komprimiranja. Proizvođač je proveo ispitivanja kompatibilnosti pomoćnih tvari s djelatnom tvaru te odgovarajuće opisao funkciju svake pomoćne tvari.

Proizvodnja tableta odgovarajuće je opisana, a sastoji se od prosijavanja i vaganja sastojaka, miješanja u tri faze, tabletiranja i pakiranja u kutije.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

U svrhu *biowavera* priložen je usporedni prikaz formulacije lijeka Expedol 500 mg tablete s formulacijom referentnog lijeka *Panadol 500 mg coated tablets* te sa formulacijama *Panodil filmovertrukne tableter 500 mg* i *Panadol Optizorb*.

Usporedni profili oslobađanja djelatne tvari ispitani su u medijima pH 1,2, 4,5 i 6,8 te u QC mediju (pH 5,8) (900 ml, 37°C, lopatice s brzinom rotacije 50 rpm, Ph. Eur. apparatus II).

Na temelju svih usporednih rezultata oslobađanja djelatne tvari iz tableta ispitivanog i referentnog lijeka proizvođač je zaključio da sve ispitane serije imaju slično *in vitro* oslobađanje u fiziološkom rasponu pH 1,2-6,8, uključujući u QC mediju (pH 5,8), pri čemu je oslobođeno više od 85% paracetamola nakon 15 minuta.

Dostavljeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti postavljeni su u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama.

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

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka do 60 mjeseci pri 25°C/60%RV i 30°C/65%RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75%RV. Priloženi rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka obuhvaćaju serije s oba prijavljena mjesta proizvodnje lijeka.

Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 5 godina bez posebnih uvjeta čuvanja.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

III. NEKLINIČKI PODACI

Expedol je generički lijek referentnog lijeka *Panadol* 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 paracetamola, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za predmetni lijek podnositelj je podnio zahtjev za mogućnošću njegova izostavljanja – *BCS-based biowaiver*. Osnova za *BCS-based biowaiver* temelji se na smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) te zadovoljenju sljedećih uvjeta:

- djelatna tvar pokazuje visoku topljivost i potpunu apsorpciju (BCS klasa I),
- dokazane jako brze (> 85 % unutar 15 min) ili podjednako brze (85 % unutar 30 min) *in vitro* karakteristike otpuštanja ispitivanog i referentnog lijeka,
- jednak kvalitativni i kvantitativni sastav pomoćnih tvari koje mogu utjecati na biodostupnost.

Disolucijska ispitivanja provedena su u medijima pH 1.2, 4.5, 6.8 te QC mediju, u skladu s uvjetima propisanim smjernicom (12 tableta, 900 mL, 37°C, apparatus 2 50 rpm). Prema dostavljenim rezultatima disolucijskog ispitivanja, vidljivo je da sve serije ispitivanog lijeka, kao i referentni lijekovi, pokazuju brzo oslobađanje, >85% u 15 minuta, što dokazuje sličnost njihovih disolucijskih profila bez potrebe dodatnog matematičkog izračuna te visoku topljivost paracetamola. Time je prihvaćen zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije.

Priloženi literaturni podaci dokazuju BCS I klasifikaciju paracetamola, prema kojoj se zadovoljavaju uvjeti za biowaiver. Naime, predmetni lijek je lijek velike terapijske širine, svrstava se u farmaceutske oblike s trenutnim oslobađanjem, a paracetamol je visoko topiv i permeabilan. Ujedno, predmetni lijek pokazuje slične profile oslobađanja paracetamola kao referentni lijek *Panadol 500 mg tablets* te ne sadrži pomoćne tvari koje utječu na njegovu bioraspoloživost.

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 Expedol.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku provedenog na „sličnim“ uputama o lijeku za lijekove *Paracetamol PharmaS 500 mg tablete* i *Alopurinol PharmaS 100 mg tablete* koje je prethodno prihvaćeno u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Expedol odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Panadol 500 mg tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Disolucijskim ispitivanjima između Expedol tableta i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Expedol 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 Expedol 500 mg tablete 26. veljače 2019. godine.