

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

LUPOCET 1000 mg čepići (paracetamol)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Lupocet 1000 mg čepići ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Lupocet 1000 mg čepići.

Detaljne upute o primjeni lijeka Lupocet 1000 mg čepići, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što su Lupocet 1000 mg čepići i za što se koriste?

Lupocet 1000 mg čepići su generički lijek. To znači da je lijek Lupocet 1000 mg čepići esencijalno sličan referentnom lijeku *Ben-u-ron 1000 mg suppository* 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.

Lijek se koristi za simptomatsko liječenje blagih do umjerenih bolova i/ili povišene tjelesne temperature.

Kako djeluju Lupocet 1000 mg čepići?

Lupocet 1000 mg čepići sadrže djelatnu tvar paracetamol koji je antipiretik (pomaže pri snižavanju povišene tjelesne temperature) i analgetik (lijek protiv bolova). Primjena čepića osobito je pogodna za bolesnike koji ne mogu uzimati sirup, kapsule ili tablete.

Kako se primjenjuju Lupocet 1000 mg čepići?

Doziranje Lupocet 1000 mg čepića se temelji na tjelesnoj masi i starosti.

Lijek se primjenjuje kod adolescenta starijih od 15 godina i odraslih, tjelesne mase veće od 50 kg.

Pojedinačna doza je 1 čepić, dok je maksimalna doza 4 čepića, odnosno 4000 mg paracetamola.

Razmak između pojedinačnih doza mora biti najmanje 6 sati.

Čepić je potrebno staviti duboko u debelo crijevo (čmar), po mogućnosti nakon pražnjenja stolice.

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Lupocet 1000 mg čepići?

Budući da su Lupocet 1000 mg čepići generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Ben-u-ron 1000 mg suppository*, bene-Arzneimittel GmbH, Njemačka.

Koje su moguće nuspojave lijeka Lupocet 1000 mg čepići?

Budući da su Lupocet 1000 mg čepići generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Lupocet 1000 mg čepići mogu izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Lupocet 1000 mg čepići odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Lupocet 1000 mg čepići odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Ben-u-ron 1000 mg suppository*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Lupocet 1000 mg čepići 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 Lupocet 1000 mg čepići?

Kako bi se osiguralo da se Lupocet 1000 mg čepići koriste 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 Lupocet 1000 mg čepići, 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 Lupocet 1000 mg čepići

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Lupocet 1000 mg čepići u promet u Republici Hrvatskoj dano je 24. prosinca 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Lupocet 1000 mg čepići, 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 ožujku 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

LUPOCET 1000 mg čepići

(paracetamol)

Datum: Ožujak 2020.

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 LUPOCET 1000 mg čepići, nositelja odobrenja BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d., RH, dana 24. prosinca 2019. godine.

Lupocet 1000 mg čepići indicirani su za simptomatsko liječenje blagih do umjereno jakih bolova i/ili povišene tjelesne temperature.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina čija je tjelesna masa veća od 50 kg.

Primjena paracetamola u obliku čepića osobito je pogodna za bolesnike koji ne mogu uzimati oralne oblike.

Mehanizam analgetskog i antipiretskog djelovanja paracetamola nije jednoznačno objašnjen. Vjerojatno uključuje središnje i periferno djelovanje. Dokazana je izrazita inhibicija cerebralne sinteze prostaglandina, dok je periferna sinteza prostaglandina slabo inhibirana. Osim toga, paracetamol inhibira učinak endogenih pirogena na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lupocet 1000 mg čepići 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 *Ben-u-ron 1000 mg suppository*, nositelja odobrenja bene-Arzneimittel GmbH, Njemačka, koji je već odobren u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedan čepić sadrži 1000 mg paracetamola. Čepići su pakirani u Al/PE strip pakiranju. Jedna kutija sadrži 10 čepića.

Pomoćne tvari u čepiću su tvrda mast i lecitin (porijeklom iz soje).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar paracetamol opisana je u Europskoj farmakopeji.

Paracetamol je bijeli do skoro bijeli kristalični prašak. Slabo je topljiv u vodi, dobro topljiv u etanolu (96%-tnom), a vrlo slabo topljiv u diklormetanu.

Za djelatnu tvar paracetamol korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari.

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 proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar usklađen je s monografijom Ph. Eur. i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka dodatno dodatno provjerava raspodjelu veličina čestica i mikrobiološku čistoću.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica zahtjeva kakvoće.

Za podatke o primarnom spremniku i ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 5 godina ukoliko se djelatna tvar čuva u opisanom spremniku.

II.3 Lijek

LUPOCET 1000 mg čepić je bijele do gotovo bijele boje, dimenzija 28 mm x 11 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti lijek sličan referentnom lijeku *Ben-u-ron 1000 mg suppository* proizvođača bene-Arzneimittel GmbH. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće je opisan. Definirana je optimalna raspodjela veličine čestica djelatne tvari te je odgovarajuće obrazložen izbor pomoćnih tvari u formulaciji.

Razvoj metode za oslobađanje djelatne tvari iz lijeka temeljen je na fizikalno-kemijskim svojstvima paracetamola i načinu primjene lijeka te se koristila farmakopejska metoda s uređajem prikladnim za čepiće. Potvrđena je diskriminatornost metode korištenjem manjih varijacija u sadržaju pomoćnih tvari. Usporedba ispitivanja profila oslobađanja s referentnim lijekom provedena je samo u svrhu potvrde *in vitro* sličnosti testnog i referentnog lijeka ali se oslobađanje djelatne tvari ne ispituje kod provjere kakvoće lijeka što je u skladu s Ph. Eur. monografijom za rektalne pripravke/čepiće.

Proizvodni postupak paracetamol čepića je jednostavan i uobičajen postupak za navedeni farmaceutski oblik. Postupak je zadovoljavajuće opisan i prikazan shematskim prikazom uz navođenje procesnih parametara.

Odabrane pomoćne tvari u formulaciji lijeka su odgovarajuće opisane. Kakvoća tvrde masti je u skladu s Ph. Eur., a lecitina u skladu s USP/NF monografijom.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja i granice zahtjeva za ovaj farmaceutski oblik u skladu s farmakopejom i/ili pripadajućim smjernicama. Metode su odgovarajuće opisane i validirane te su priloženi odgovarajući podaci o standardima koje proizvođač lijeka koristi kod analize lijeka.

Podaci o procjeni rizika i kontroli onečišćenjima metala u lijeku su također ocjenjeni kao prihvatljivi.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti na dvije pilot serije lijeka u intermedijarnim uvjetima (30°C/65%RV) te u uvjetima dugoročne stabilnosti (25°C/60%RV). Obzirom da se radi o specifičnom farmaceutskom obliku (čepići) ispitivanje stabilnosti ne provodi se u uvjetima ubrzane stabilnosti (na 40 °C) što je prihvatljivo i u skladu je s ICH smjernicom o ispitivanju stabilnosti tog farmaceutskog oblika.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti, odobren je rok valjanosti lijeka od 18 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

LUPOCET 1000 mg čepići su generički lijek referentnog lijeka *Ben-u-ron 1000 mg suppository* 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 paracetamol, 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 jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Ben-u-ron 1000 mg suppository*, nositelja odobrenja *bene-Arzneimittel GmbH*, s tržišta Njemačke.

Prema smjernici „*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), jedno ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte („*fasting*“) je prihvatljivo, s obzirom da se lijek primjenjuje rektalnim putem.

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 26 zdravih muških ispitanika, dobi između 22 i 42 godina. Nije bilo isključenih ispitanika. *Wash-out* period bio je 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i 00,16, 00,25, 00,33, 00,50, 00,75, 01,00, 01,25, 01,50, 01,75, 02,00, 02,25, 02,50, 02,75, 03,00, 03,50, 04,00, 05,00, 06,00, 08,00, 12,00 i 24,0 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija paracetamola.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	54807,850 ± 16956,781	59358,457 ± 16578,405	8008,648 ± 2360,231	3,250 (1,750 – 6,000)
Referentni lijek	57032,630 ± 17354,542	59845,909 ± 17055,723	7341,935 ± 2309,785	3,500 (2,000 – 6,000)
*Omjer (90% CI)	96,1348% 88,4455 – 104,4926%		109,6459% 98,1172 – 122,5291%	
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefiniрани 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 Lupocet 1000 mg čepići.

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 provedenog na „sličnim“ uputama o lijeku za lijekove Lupocet 250 mg čepići i Lupocet 500 mg filmom obložene tablete, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Lupocet 1000 mg čepići odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Ben-u-ron 1000 mg suppository* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Lupocet 1000 mg čepića i čepića referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Lupocet 1000 mg čepića 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 Lupocet 1000 mg čepića 24. prosinca 2019. godine.