

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete (tramadolklorid, paracetamol)

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

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

#### Što je Zaracet i za što se koristi?

Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete su hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Zaldiar 37,5 mg/325 mg film-coated tablets* odobrenom u EU. 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. Referentni lijek *Zaldiar* nije odobren u predloženoj jačini 75 mg/650 mg te je ispitivanje bioekvivalencije provedeno sa dvije tablete *Zaldiar 37,5 mg/325 mg film-coated tablets*. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Ovaj lijek se primjenjuje za liječenje umjerene do jake boli kod odraslih i djece starije od 12 godina.

#### Kako djeluje Zaracet?

Lijek sadrži kombinaciju dva analgetika, tramadola i paracetamola, koji djeluju tako da ublažavaju bolove.

#### Kako se primjenjuje Zaracet?

Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka.

Uobičajena početna doza, ukoliko liječnik nije propisao drugačije, je jedna tableta odjednom. Doza se može povećati prema preporuci liječnika. Razmak između dva uzimanja lijeka ne smije biti kraći od 6 sati.

Tabletu je potrebno uzeti na usta s dovoljnom količinom tekućine te ju je potrebno progutati cijelu.

Tableta se ne smije lomiti niti žvakati.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

#### Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Zaracet?

Budući da je Zaracet hibridni generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom *Zaldiar*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Zaracet?**

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

Kao i svi drugi lijekovi, Zaracet može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je lijek Zaracet odobren?**

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

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Zaracet?**

Kako bi se osiguralo da se Zaracet koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Zaracet**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Zaracet 75mg/650 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. kolovoza 2017. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Zaracet 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Zaracet, 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 studenom 2017.

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

## **Znanstvena rasprava**

**ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete  
(tramadolklorid, paracetamol)**

**Datum: Studeni 2017.**

## 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 Zaracet 75mg/650 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 29. kolovoza 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli. Primjena lijeka mora biti ograničena na bolesnike za čiju se umjerenu do jaku bol smatra da zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i paracetamola. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini analgetika. Djelatne tvari lijeka su tramadolklorid i paracetamol. Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Točan mehanizam djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferno djelovanje. Fiksna kombinacija tramadol/paracetamol pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja na ljestvici boli Svjetske zdravstvene organizacije i u skladu s tim ga liječnici trebaju primjenjivati.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Zaracet 75mg/650 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje ovog lijeka u promet temeljen je na dokazu da je on hibridni generički lijek referentnog lijeka *Zaldiar 37,5 mg/325 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Stada d.o.o., odobrenog u EU, prvi puta 2003. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola. Tablete su pakirane u PVC/PVDC//Al blisteru, svaka kutija sadrži 2, 3 ili 5 blistera sa po 10 tableta, što je ukupno 20, 30 ili 50 tableta u kutiji.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatne tvari su tramadolklorid i paracetamol, opisane su u Europskoj farmakopeji.

Za obje djelatne tvari korištene su CEP procedure. 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.

#### Tramadolklorid

Tramadolklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prah, lako topljiv u vodi i metanolu i vrlo teško topljiv u acetonu.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za tramadolklorid usklađen je s Ph. Eur. monografijom i dostavljenom Ovjernicom. Kao dodatno ispitivanje proizvođača lijeka navodi se ispitivanje mikrobiološke kakvoće koje je u skladu s općom monografijom Ph. Eur.

Priloženi su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije tramadolklorida. Rezultati ispitivanja za sve tri serije djelatne tvari su u skladu sa zahtjevom kakvoće za djelatnu tvar proizvođača lijeka.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

### Paracetamol

Dostavljene su dvije Ovjernice za djelatnu tvar paracetamol.

Paracetamol je bijeli do gotovo bijeli kristalični prah, umjereno topljiv u vodi, lako topljiv u alkoholu, vrlo teško topljiv u metilenkloridu.

Proizvođač Belupo se poziva na Ovjernice Ph. Eur. za paracetamol oba proizvođača.

Priložen je zajednički zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za paracetamol oba proizvođača djelatne tvari. Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za paracetamol usklađen je s važećom verzijom Ph. Eur. monografije. Kao dodatno ispitivanje proizvođača lijeka navodi se ispitivanje mikrobiološke kakvoće koje je u skladu s općom monografijom Ph. Eur.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za po tri serije paracetamola oba proizvođača djelatne tvari. Rezultati ispitivanja za sve ispitane serije djelatne tvari su u skladu sa zahtjevom kakvoće za paracetamol proizvođača lijeka.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari, za oba proizvođača djelatne tvari, proizvođač se poziva na CEP.

## **II.3 Lijek**

Tablete su blijedo žute, ovalne i bikonveksne, duljine 19.0 mm i širine 9.0 mm. Osim djelatne tvari lijek sadrži i pomoćne tvari. U tabletnoj jezgri nalazi se prašak celuloze, prethodno gelirani škrob, kukuruzni škrob, natrijev škroboglikolat (vrst A) i magnezijev stearat, dok se u film ovojnici nalaze graftirani kopolimer makrogolpoli (vinilnog alkohola), talk, titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete razvijene su po uzoru na ranije odobrenu jačinu istog lijeka, Zaracet 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete, kako bi se osiguralo da su profili oslobađanja djelatnih tvari iz lijeka ove jačine slični i usporedivi s profilima oslobađanja iz referentnog lijeka Zal diar 37,5 mg / 325 mg filmom obložene tablete.

Sastav pomoćnih tvari u jezgri tableta ove jačine identičan je ranije odobrenoj jačini istog lijeka, ali je njihova količina proporcionalno veća u odnosu na ranije odobrenu jačinu. Granulat tabletno jezgre proizveden je istim proizvodnim postupkom kao i lijek ranije odobrene jačine.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena ispitivanja procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka. Svi parametri ispitivanja i njihove propisane granice jednaki su prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za radne poredbene standarde tramadolklorida i paracetamola. Rezultati ispitivanja su u unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i pokazuju ujednačenu kvalitetu lijeka.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za pilot serije filmom obloženih tableta do 12 mjeseci u dugoročnim (25°C/60%RV) i 6 mjeseci u ubrzanim (40°C/75%RV) uvjetima.

Također, dostavljeni su i rezultati do 12 mjeseci ispitivanja stabilnosti na kontroliranoj sobnoj temperaturi (18-25°C, 40-60% RV) za bulk tablete. Svi rezultati ispitivanja stabilnosti za sve ispitane serije lijeka u blisteru i bulk tableta unutar su postavljenih granica u predloženom zahtjevu kakvoće lijeka u roku valjanosti. Dodatno je provedeno i ispitivanje fotostabilnosti.

Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti od 24 mjeseca uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva tramadola i paracetamola su dobro poznata. Budući je kombinacija tramadola i paracetamola dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da je lijek Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete namijenjen zamijeni referentnog lijeka te se odnosi na proširenje već postojećeg odobrenja lijeku Zaracet 37,5 mg/375 mg filmom obložene tablete, njegova upotreba neće uzrokovati povećanje potrošnje ovih djelatnih tvari u indiciranoj populaciji, a time niti izloženosti okoliša.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

### IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete u promet dostavljen je izvještaj o jednom ispitivanju bioekvivalencije. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 75mg/650 mg uspoređivan je s farmakokinetičkim profilom dvije tablete referentnog lijeka. Budući da se lijek može uzimati neovisno o hrani (prema SmPC-u referentnog lijeka), ispitivanje bioekvivalencije provedeno u uvjetima natašte smatra se dostatnim prema EMA smjernici *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\**.

Provedeno je ispitivanje bioraspodivnosti kombinacije tramadola i paracetamola primjenom jedne doze ispitivanog lijeka (Zaracet 75 mg/650 mg) i dvije doze referentnog lijeka (Zaldiar 37,5 mg/325 mg) sa periodom ispiranja od 18 dana. U oba perioda ispitivanja nakon posta tijekom noći (10 h) ispitanici su uzeli 2 tablete referentnog lijeka (37.5 mg/325 mg) ili jednu tabletu ispitivanog lijeka 75 mg/650 mg sukladno randomizacijskoj shemi, s 200 ml vode. Ručak je poslužen najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka, a svi naknadni obroci su posluženi

prema protokolu. Tijekom svakog perioda uzeto je 20 uzorka krvi u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 36 sati nakon primjene lijeka. U ispitivanje je uključeno ukupno 28 zdravih muških i ženskih ispitanika. Dva ispitanika su isključena iz ispitivanja, u skladu s protokolom. Ispitivana populacija u skladu je sa smjernicama. Analitička metoda je odgovarajuće validirana. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti oba primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za tramadol:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> µg/L/h	AUC <sub>0-∞</sub> µg/L/h	C <sub>max</sub> µg/L	t <sub>max</sub> h
Ispitivani lijek	2118.43± 701.95	2165.06± 751.52	267.18± 67.54	1.50 (0.75-3.00)
Referentni lijek	2067.53± 609.92	2111.88± 650.92	277.94± 74.62	1.33 (0.50-3.03)
*Omjer (90% CI)	1.0141 (0.9708-1.0593)	-	0.9650 (0.9045-1.0295)	-
<p><b>AUC<sub>0-t</sub></b> Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.</p> <p><b>AUC<sub>0-∞</sub></b> Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.</p> <p><b>C<sub>max</sub></b> Najveća koncentracija analita u plazmi.</p> <p><b>t<sub>max</sub></b> Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.</p>				
* In-transformirane vrijednosti				

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za paracetamol:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> mg/L/h	AUC <sub>0-∞</sub> mg/L/h	C <sub>max</sub> mg/L	t <sub>max</sub> h
Ispitivani lijek	27.957± 6.867	28.812± 7.158	7.781± 2.627	0.88 (0.33-2.00)
Referentni lijek	28.524± 7.585	29.286± 7.761	8.283± 3.395	0.64 (0.25-1.70)
*Omjer (90% CI)	0.9878 (0.9580-1.0187)	-	0.9638 (0.8582-1.0825)	-
<p><b>AUC<sub>0-t</sub></b> Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.</p> <p><b>AUC<sub>0-∞</sub></b> Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.</p> <p><b>C<sub>max</sub></b> Najveća koncentracija analita u plazmi.</p> <p><b>t<sub>max</sub></b> Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.</p>				
* In-transformirane vrijednosti				

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se ispitivani lijek smatra bioekvivalentnim referentnom lijeku *Zaldiar*.

#### **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 sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete.

### **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 „sličnoj“ uputi o lijeku za Zaracet 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete, te prihvaćenog u Slovačkoj.

### **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni generički lijek referentnog lijeka čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalencija lijeka Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete s referentnim lijekom *Zaldiar*.

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 i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Zaracet 75 mg/650 mg filmom obložene tablete 29. kolovoza 2017. godine.