

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Dilmin 100 mg tablete (nimesulid)

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

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

Što je Dilmin i za što se koristi?

Dilmin je generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku *Aulin 100 mg tablet* 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.

Dilmin je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) koji se koristi za ublažavanje bolova. Dilmin se koristi za liječenje akutne boli i za liječenje menstrualnih bolova.

Kako djeluje Dilmin?

Djelatna tvar lijeka nimesulid je nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim i antipiretičkim svojstvima.

Kako se primjenjuje Dilmin?

Dilmin su tablete i uzimaju se kroz usta te se uvijek uzimaju nakon hrane.

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Dilmin (100 mg), dva puta dnevno, nakon jela.

Dilmin se uzima u najkraćem mogućem vremenskom razdoblju i ne duže od 15 dana u bilo kojem pojedinačnom režimu liječenja. Dilmin se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina.

Urez na tabletama nije namijenjen za lomljenje tablete.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Dilmin?

Budući da je Dilmin generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku *Aulin 100 mg tablet*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Dilmin?

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

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

Na koji način je lijek Dilmin odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Dilmin odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Aulin 100 mg tablet*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Dilmin 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 Dilmin?

Kako bi se osiguralo da se Dilmin 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, 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 djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Dilmin

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Dilmin 100 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 22. kolovoza 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Dilmin, 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 listopadu 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Dilmin 100 mg tablete
(nimesulid)**

Datum: Siječanj 2026.

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 Dilmin 100 mg tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 22. kolovoza 2024. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje akutne boli i primarne dismenoreje u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina, samo kao lijek drugog izbora.
Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u ovom lijeku je nimesulid, nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim i antipiretičkim svojstvima koji djeluje kao inhibitor sinteze prostaglandina blokadom enzima ciklooksigenaze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Dilmin 100 mg tablete 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 *Aulin 100 mg tablet*, nositelja odobrenja *Angelini Pharma Česká republika, s.r.o* koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1985. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Dilmin su tablete koje sadrže 100 mg nimesulida.

Dolaze u pakiranjima od 10, 20 ili 30 tableta u PVC/aluminijskom blisteru, u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su natrijev dokuzat, hidroksipropilceluloza (E463), laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat (vrsta A), mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat i hidrogenirano biljno ulje.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar nimesulid opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.

Nimesulid je žućkasti kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u acetonu i teško topljiv u etanolu. Djelatna tvar pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar nimesulid korištena je CEP procedura. 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 proizvođač se poziva na Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za nimesulid je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za nimesulid i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je proizvođač lijeka u zahtjev kakvoće za nimesulid uvrstio ispitivanja za veličinu čestica i mikrobiološku kakvoću.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije nimesulida. Svi rezultati su unutar postavljenih granica i međusobno su usporedivi.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je na više serija djelatne tvari nimesulid. Svi dobiveni rezultati su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće te je temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen predloženi period retestiranja djelatne tvari (ne-mikronizirane i mikronizirane) od 60 mjeseci.

II.3 Lijek

Dilmin 100 mg tablete su svijetložute, okrugle tablete, s urezom na jednoj strani, promjera oko 10 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Formulacija lijeka Dilmin razvijena je po uzoru na referentni lijek *Aulin 100 mg tablet*. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan. Priloženi su odgovarajući podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka. Navedena je uloga pomoćnih tvari s odgovarajućim referencama na standarde kakvoće. U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik.

Priloženi su usporedni profili oslobađanja bioekvivalencijske serije ispitivanog i biokvivalencijske serije referentnog lijeka u *in vitro* uvjetima u 4 različita medija. Oslobađanje od preko 85 % u 15 minuta je postignuto za oba bioekvivalencijska lijeka u QC mediju. Za odabranu QC metodu potvrđena su diskriminirajuća svojstva.

Proizvodni postupak je standardni postupak vlažne granulacije koji je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Pomoćne tvari su deklarirane prema monografijama važeće Ph. Eur, osim hidrogeniranog biljnog ulja za kojeg je dana referenca na USP/NF. Dobro su poznate u farmaceutskoj proizvodnji i ne predstavljaju TSE/BSE rizik te su zahtjevi kakvoće i ispitivanja funkcionalnih karakteristika u skladu s njihovim monografijama.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik. Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.

Dostavljeni su certifikati analize za četiri serije lijeka. Svi rezultati su unutar predloženog zahtjeva kakvoće i rezultati među serijama su ujednačeni.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim ICH smjernicama na više serija lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

Dostavljeni su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti koji upućuju da je lijek potrebno čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva nimesulida su dobro poznata. Budući da je nimesulid dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička 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*)

Iz javno dostupnih podataka pronađene log Kow vrijednosti za nimesulid su ispod granice od 4,5 te nisu potrebna daljnja PBT ispitivanja. Iako se radi o generičkom lijeku, u Republici Hrvatskoj trenutno ne postoji drugi odobreni lijek s nimesulidom kao djelatnom tvari, pa se očekuje kako će dolazak predmetnog lijeka na tržište rezultirati povećanom koncentracijom nimesulida u okolišu. Podnositelj je dostavio procjenu utjecaja nimesulida na okoliš koja sadrži fazu I i fazu II te je zaključeno kako korištenje nimesulida prema propisanim indikacijama i načinu doziranja ne predstavlja rizik za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Dilmin 100 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Aulin 100 mg tablet*, nositelja odobrenja Angelini Farmaceutica, Lda. s tržišta Irske u zdravih ispitanika u uvjetima uz hranu. S obzirom da se prema SmPC-u referentni lijek primjenjuje uz hranu, ispitivanje jedne doze u uvjetima uz hranu je u skladu sa smjernicom *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr.*

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednom dozom u uvjetima uz hranu između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 100 mg s periodom ispiranja (*wash-out*) od najmanje 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 36 zdravih muškaraca, a ispitivanje je završilo 34 ispitanika u dobi između 18 i 55 godina, s indeksom tjelesne mase između 19,9 i 29,8 kg/m² koji su uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar nimesulid. Zabilježene devijacije protokola uključuju manju devijaciju koja ne utječe na ishode ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana sukladno smjernici *Guideline on a bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2***. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci: aritmetička sredina ± SD, t_{max} (median, raspon); nimesulid; N=34:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	39216,08 ± 11818,89	39904,30 ± 12479,79	5799,22 ± 1258,74	4,50 (1,50 – 10,00)
Referentni lijek	38918,58 ± 12689,73	39571,78 ± 13421,80	5942,93 ± 1179,22	4,50 (1,00 – 8,00)
*Omjer (90 % CI)	101,81 % (98,16 – 105,60)		97,50 % (93,19 – 102,01)	
CV %	8,9		11,0	
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

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za nimesulid nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima uz hranu.

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 Dilmin.

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 lijek *Nimesulide Oara 100 mg tablets* koji je prethodno odobren i prihvaćen u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Dilmin 100 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Aulin 100 mg tablet* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Dilmin i referentnog lijeka jačine 100 mg potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Dilmin 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 Dilmin 100 mg tableta 22. kolovoza 2024. godine.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Dostavljanje odgovora na obvezu nositelja odobrenja nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FUM): zanovljena procjena rizika za okoliš nakon provedenih ispitivanja faze II	/	21.10.2025.	28.11.2025.	odobreno