

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija (ibuprofen)

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

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

Što je Ibuprofen Alkaloid i za što se koristi?

Ibuprofen Alkaloid je generički lijek. To znači da je Ibuprofen Alkaloid esencijalno sličan referentnom lijeku *Brufen Syrup 100 mg/5 ml oral suspension* 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.

Ibuprofen Alkaloid indiciran je za primjenu u djece od navršenog 3. mjeseca (tjelesne težine veće od 5 kg) nadalje za kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i vrućice te kratkotrajno simptomatsko liječenje boli i groznice povezane s prehladom i gripom.

Kako djeluje Ibuprofen Alkaloid?

Ibuprofen Alkaloid sadrži djelatnu tvar ibuprofen koji pripada skupini lijekova poznatoj pod nazivom nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-ovi) koji ublažavaju bol, smanjuju oticanje i snižavaju temperaturu kod vrućice.

Kako se primjenjuje Ibuprofen Alkaloid?

Ibuprofen Alkaloid je oralna suspenzija koja se uzima kroz usta i samo tijekom kraćeg razdoblja.

Doza lijeka i učestalost primjene ovisi o dobi djeteta odnosno, tjelesnoj težini te o simptomima.

Dozu je potrebno uzimati svakih 6 – 8 sati. Razdoblje između doza treba biti najmanje 4 sata.

U pakiranju se nalazi plastična štrcaljka za doziranje od 5 ml koju je potrebno koristiti za primjenu lijeka.

Tablica doziranja navedena je u informacijama o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ibuprofen Alkaloid?

Budući da je Ibuprofen Alkaloid generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije u kojem je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranom referentnom lijeku *Brufen Syrup*, nositelja odobrenja Abbott Laboratories Limited, UK. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Ibuprofen Alkaloid?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Ibuprofen Alkaloid odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ibuprofen Alkaloid odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Brufen Syrup 100 mg/5 ml oral suspension*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija 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 Ibuprofen Alkaloid?

Kako bi se osiguralo da se Ibuprofen Alkaloid 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 Ibuprofen Alkaloid, 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 Ibuprofen Alkaloid

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. ožujka 2019. godine.

Zahtjev za davanje odobrenja podnesen je prema nacionalnom postupku, kao duplikat na decentralizirani postupak HR/H/0158/001/DC za koji je Hrvatska preuzela ulogu referentne države članice, switchom s procedure UK/H/5891/001.

Dana 11. veljače 2020. godine odobrena je izmjena naziva lijeka iz Ibuprofen Alkaloid 100 mg/5 ml oralna suspenzija u Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija.

Dodatno, izmijenjen je i način izdavanja lijeka iz bez recepta u na recept, u ljekarni.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Ibuprofen Alkaloid, 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 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija
(ibuprofen)**

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 Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija, nositelja odobrenja Alkaloid – INT d.o.o., dana 29. ožujka 2019. godine.

Dana 11. veljače 2020. godine odobrena je izmjena naziva lijeka iz Ibuprofen Alkaloid 100 mg/5 ml oralna suspenzija u Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija.

Dodatno, izmijenjen je i način izdavanja lijeka iz bez recepta u na recept, u ljekarni.

Ovaj je lijek indiciran za primjenu u djece od navršenog 3. mjeseca (tjelesne težine veće od 5 kg) nadalje za kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i vrućice te za kratkotrajno simptomatsko liječenje boli i groznice povezane s prehladom i gripom.

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

Djelatna tvar u lijeku je ibuprofen koji u terapijskim dozama djeluje analgetski, protuupalno i antipiretski. Za ibuprofen, derivat propionske kiseline, dokazana je učinkovitost posredstvom inhibicije sinteze prostaglandina. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalnu bol, otok i snižava povišenu tjelesnu temperaturu. Također, reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička učinkovitost ibuprofena dokazana je kod simptomatskog liječenja blagih do umjerenih bolova te kod simptomatskog liječenja vrućice. Lijek Ibuprofen Alkaloid 100 mg/5 ml oralna suspenzija je namjenjen za primjenu u djece, a preporučena dnevna doza je 20 mg/kg ibuprofena podijeljena u više doza.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ibuprofen Alkaloid 100 mg/ml oralna suspenzija 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 *Brufen Syrup 100 mg/5 ml oral suspension*, nositelja odobrenja Abbott Laboratories Limited, UK, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2002. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

1 ml oralne suspenzije Ibuprofen Alkaloid sadrži 20 mg ibuprofena. 100 ml oralne suspenzije pakirano je u smeđu staklenu bočicu od 125 ml. Kutija sadrži jednu bočicu i jednu plastičnu graduiranu oralnu štrcaljku za doziranje.

Pomoćne tvari u lijeku su glicerol, tekući nekristalizirajući 70 % sorbitol (E420), ksantanska guma, mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij, polisorbat 80, dinatrijev edetat, saharinnatrij, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, natrijev benzoat (E211), 30 % emulzija simetikona, natrijev klorid, pročišćena voda, aroma marelice (koja sadrži propilenglikol, aromu, prirodnu aromu, ulje naranče, ulje limuna) i aroma za prikrivanje okusa (koja sadrži krumpirov maltodekstrin, sastavnice arome, aspartam (E951), acesulfamkalij (E950)).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar ibuprofen opisana je u Europskoj farmakopeji.

Ibuprofen je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak ili bezbojni kristali. Tvar je gotovo netopljiva u vodi, lako topljiva u acetonu, metanolu i metilenkloridu. Također se otapa u razrijeđenim otopinama alkalijskih hidroksida i karbonata.

Molekula ibuprofena je optički aktivna. Proizvodi se kao racemična smjesa

Za djelatnu tvar ibuprofen 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 djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ibuprofen je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom. Proizvođač djelatne tvari ispituje kakvoću ibuprofena prema važećoj monografiji Ph.Eur. te dodatnim ispitivanjima propisanim Ovjernicom Ph.Eur.

Dostavljeni su usporedni rezultati analize proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica prema Ph.Eur. monografiji i Ovjernici.

Ovjernica Ph.Eur. propisuje period retestiranja ibuprofena od 5 godina uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

II.3 Lijek

Ibuprofen Alkaloid oralna suspenzija je bijela do smečkasta homogena suspenzija s mirisom marelice.

Cilj razvoja lijeka bio je izrada sigurne, djelotvorne oralne suspenzije koja u 1 ml suspenzije sadrži 20 mg ibuprofena, a koja je po učinku usporediva sa referentnim lijekom *Brufen Syrup*. Sve pomoćne tvari u skladu su s odgovarajućim Ph. Eur. monografijama, osim arome marelice, arome za prikrivanje okusa i emulzije simetikona koje se kontroliraju prema internim specifikacijama proizvođača.

Proizvodnja oralne suspenzije odgovarajuće je opisana te su dostavljeni odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

U svrhu dokaza sličnosti ispitivanog i referentnog lijeka u *in vitro* uvjetima dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari.

Usporedni profili oslobađanja dobiveni tijekom razvoja pokazali su da je pri pH 7.2 i 6.8 preko 85% aktivne tvari otopljeno u manje od 15 minuta te su profili prihvaćeni kao slični. Pri pH 4.5 i 1.2 izračunate su vrijednosti f_2 , a dobiveni rezultat je pokazao da su profili oslobađanja slični.

Dostavljen zahtjev kakvoće 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.

Temeljem rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka u neotvorenoj boci od 3 godine. Nakon prvog otvaranja suspenzija se može čuvati 3 mjeseca.

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

III. NEKLINIČKI PODACI

Ibuprofen Alkaloid je generički lijek referentnog lijeka *Brufen Syrup* 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 ibuprofena, 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 komparativno križno ispitivanje bioraspoloživosti ibuprofena u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Ibuprofen Alkaloid uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Brufen Syrup*, nositelja odobrenja Abbott Laboratories Limited, UK.

Ispitivanje je provedeno primjenom doza od 200 mg (10 ml) što je ocijenjeno prihvatljivim, obzirom da je to maksimalna jednostruka doza koja se može primijeniti u djece mlađe od 12 godina. 14 ispitanika završilo je ispitivanje te im je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi, prije i nakon uzimanja doze lijeka.

Periodi ispiranja (*wash-out*) između perioda ispitivanja trajao je 7 dana. Analitička metoda je odgovarajuće validirana, a bioanalitičkom izvješću ispitivanja priložen je odgovarajući broj kromatograma. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za primarne farmakokinetičke parametre AUC_{0-t} i C_{max} nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za S-(+) ibuprofen :

Tretman	AUC _{0-t} [ng·ml/h]	AUC _{0-∞} [ng·ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	31536.48±8415.16	32618.38±9048.38	8375.77±2233.78	0.584 (0.333-3.00)
Referentni lijek	33793.59±7980.00	34858.13±8560.62	9049.08±1952.44	0.667 (0.333-2.00)
*Omjer (90% CI)	92.81 (88.89 - 96.90)	93.01 (89.17 - 97.01)	91.27 (83.49 - 99.77)	
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}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
* ln-transformirane vrijednosti				

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za R-(-) ibuprofen:

Tretman	AUC _{0-t} [ng·ml/h]	AUC _{0-∞} [ng·ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	25579.73±7663.39	25980.04±7675.43	8662.05±2729.38	0.584 (0.333 - 3.00)
Referentni lijek	26696.29±6431.36	27073.11±6437.34	8857.77±2132.12	0.500 (0.333 – 2.00)
*Omjer (90% CI)	94.49 (88.65 - 100.73)	94.67 (88.91 - 100.81)	95.62 (86.51 - 105.69)	
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}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se lijek Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija smatra bioekvivalentan referentnom lijeku *Brufen Syrup 100 mg/5 ml oral suspension*, u uvjetima natašte.

Dodatno su dostavljeni i disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka na pH 7.2, pH 6.8, pH 4.5 i pH 1.2 te je ocijenjeno da su profili oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka slični.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

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 Ibuprofen Alkaloid.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Ispitana je razumljivost 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 Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Brufen Syrup* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Ibuprofen Alkaloid 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 Ibuprofen Alkaloid 20 mg/ml oralna suspenzija 11. veljače 2020. godine.

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

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
IB sigurnost - C.I.z -Izmjena načina izdavanja - uključujući izmjenu naziva lijeka	SPC dio 1, 2, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5 PIL dio 6	01.08.2019.	11.02.2020.	odobreno