Kolovoz 2023., verzija 01.

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Lokosol 10 mg/g gel
diklofenak

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

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

Što je Lokosol i za što se koristi?

Lokosol 10 mg/g gel je hibridni generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Dagesil 10 mg/g gel koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalnu primjenu na površini kože. Lokosol i Dagesil gelovi se ne mogu izravno usporediti određivanjem njihove koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Lokosol je namijenjen za kratkotrajno ublažavanje blage do umjerene boli i simptoma upale kod ozljeda mekih tkiva, poput nagnječenja ili istegnuća ligamenata, tetiva i mišića te uganuća zglobova u odraslih i adolescenata od 14 godina i starijih.

Kako djeluje Lokosol?

Lokosol gel sadrži djelatnu tvar diklofenak koja pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID).
Diklofenak je derivat feniloctene kiseline. Dovodi do inhibicije aktivnosti cikloksigenaze, što onda dovodi do inhibicije sinteze prostaglandina i drugih medijatora upale.

Kako se primjenjuje Lokosol?

Lokosol gel namijenjen je za primjenu na kožu.
Kod odraslih i adolescenta u dobi od 14 godina i starijih, preporuka je na zahvaćeno područje nanijeti 2 – 4 g gela, što je količina koja odgovara veličini trešnje ili lješnjaka te prema potrebi nježno utrljati 3-4 puta na dan.

Trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom ograničeno je na 14 dana kod odraslih i 7 dana kod adolescenata iznad 14 godina.

Nakon primjene potrebno je oprati ruke, osim ako su ruke područje koje se liječi.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Lokosol?
Budući da je Lokosol gel koji se primjenjuje na površini kože, njegov jednak farmaceutski sastav s referentnim lijekom smatra se dovoljnim dokazom terapijske ekvivalentnosti referentnom lijeku Dagesil 10 mg/g gel. Koristi i rizici primjene ovog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost primjene i djelotvornost.

Koje su moguće nuspojave lijeka Lokosol?
Budući da je Lokosol hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

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

Na koji način je Lokosol odobren?
HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Lokosol odgovarajuće farmaceutske kakvoće i farmaceutski ekvivalentna referentnom lijeku Dagesil 10 mg/g gel. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene Lokosol veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Lokosol?
Kako bi se osiguralo da se Lokosol koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Lokosol, uključujući odgovarajuće mjere 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 Lokosol
Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Lokosol 10 mg/g gel u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. studenoga 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Lokosol 10 mg/g gel, 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 kolovozu 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Lokosol 10 mg/g gel
(diklofenak)

Datum: Kolovoz 2023.

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 Lokosol 10 mg/g gel, nositelja odobrenja Salvus d.o.o., RH, dana 28. studenog 2019. godine.

Lokosol gel je namijenjen za kratkotrajno ublažavanje blage do umjerene boli i simptoma upale kod ozljeda mekih tkiva poput nagnječenja ili istegnuća ligamenata, tetiva i mišića i uganuća zglobova u odraslih i adolescenata od 14 godina i starijih.

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

Diklofenaknatrij, djelatna tvar u lijeku, dovodi do inhibicije aktivnosti cikloksigenaze, što dovodi do inhibicije sinteze prostaglandina i drugih medijatora upale. Diklofenak djeluje kao protuupalni i analgetski lijek u liječenju topikalnih simptoma reumatoidnih i nereumatoidnih bolova lokomotornog sustava.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lokosol 10 mg/g gel dano je na temelju članka 32. 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 hibridni generički lijek referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel, proizvođača Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A., Portugal, koji je prvi puta odobren 2006. godine u Portugalu.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Lijek Lokosol 10 mg/g gel pakiran je u aluminijskoj tubi, iznutra obloženoj epoksi-fenolnim lakom, zatvorenoj membranom i HDPE zatvaračem s nastavkom za bušenje aluminijske zaštitne membrane, u kutiji. Dostupno je pakiranje od 100 g gela u tubi.
Jedan gram gela sadrži 10 mg diklofenaknatrija.
Pomoćne tvari u lijeku su natrijev hidroksid, hidroksietil celuloza, karbomeri, propilenglikol, trigliceridi srednje duljine lanca, propilparahidroksibenzoat (E216), metilparahidroksibenzoat (E218) i pročišćena voda.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar diklofenaknatrij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Diklofenaknatrij je bijeli do blago žućkasti, blago higroskopan kristalični prašak. Umjereno je topljiv u vodi, lako topljiv u metanolu, topljiv u etanolu (96%-tnom) i teško topljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar diklofenaknatrij 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 djelatne tvari dodatno je propisao određivanje veličine čestica metodom prosijavanja, određivanje Edetata (EDTA) HPLC metodom i određivanje ostatnih otapala izopropanola i toluena GC metodom.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

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

Proizvođač djelatne tvari proveo je ispitivanje stabilnosti djelatne tvari. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi *retest* period uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku zaštićeno od svjetla.

II.3 Lijek

Lokosol je bijeli, glatki, homogeni gel, s blagim karakterističnim mirisom.

Lijek je auto-generik referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel proizvođača Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A., Portugal, istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava, mjesta proizvodnje, proizvodnog postupka, pakiranja i provjere kakvoće.
Lijek zbog lokalne primjene ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka s obzirom da se bioekvivalentnost ne može dokazati ispitivanjem bioraspoloživosti.

Dostavljena su detaljna obrazloženja o osnovnim svojstvima djelatne i pomoćnih tvari, kao i o granicama za parametre koji utječu na fizikalna svojstva gela (pH, viskoznost, gustoća). Dostavljeni su i usporedni rezultati ispitivanja lijeka Lokosol i referentnog lijeka Dagesil.
Temeljem priloženih DSC krivulja lijeka Lokosol 10 mg/g gel i referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel zaključeno je da lijekovi imaju slične endotermalne pikove između 100 °C i 125 °C, što znači da je djelatna tvar potpuno otopljena u oba lijeka.
Dostavljeni su i podaci o razvoju lijeka koji uključuju „*in vitro drug release test*“, „*in vitro permeation assay*“, te usporedni rezultati ispitivanja i analize mikroskopom serija lijeka s referentnim lijekom. Pokazana je sličnost lijeka Lokosol 10 mg/g gel s referentnim lijekom Dagesil.

Proizvodni postupak je standardan postupak proizvodnje za farmaceutski oblik gel, a sastoji se od pripreme podloge u kojoj se otopi djelatna tvar, podešavanja pH i punjenja u aluminijske tube. Priložen je odgovarajući opis proizvodnog postupka s parametrima procesne kontrole.

Priloženi su zasebni zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka koji su skoro identični, razlika je u granicama za srodne tvari koje su veće u roku valjanosti lijeka i u rasponu viskoznosti (veća gornja granica u roku valjanosti lijeka). Svi ostali parametri i predložene granice su identični. Zahtjevi kakvoće udovoljavaju ICH Q6A i ICH Q3B (R2) smjernicama.
Sve analitičke metode su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su certifikati analize lijeka. Svi priloženi rezultati ispitivanja lijeka su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je u skladu s odgovarajućim ICH smjernicama na tri proizvodne serije lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka prihvaćen je predloženi rok valjanosti neotvorenog lijeka od 2 godine.

Dostavljeni su i rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka nakon prvog otvaranja na dvije proizvodne serije lijeka. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja koji su unutar zahtjeva kakvoće u roku valjanosti za obje serije lijeka, prihvaćen je rok valjanosti lijeka nakon prvog otvaranja od 6 mjeseci.

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi ispod 30°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Lokosol gel je hibridni generički lijek referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel. Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva diklofenaka su dobro poznata. S obzirom da je djelatna tvar u kliničkoj upotrebi više od 10 godina, dodatna neklinička ispitivanja koja bi potvrdila nepostojanje rizika za ljude 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 se radi o hibridnom generičkom lijeku, pretpostavlja se kako stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja diklofenaka i njegovu koncentraciju u okolišu. Sukladno navedenom, dodatna procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Lijek Lokosol 10 mg/g gel je lijek istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava, mjesta proizvodnje, proizvodnog postupka, pakiranja i provjere kakvoće u odnosu na referentni lijek Dagesil 10 mg/g gel.

Klinički zahtjevi za lijekove za topikalnu primjenu s poznatim djelatnim tvarima definirani su u smjernici *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95).*

Lijekovi za topikalnu primjenu su lijekovi koji se primjenjuju na kožu i ispoljavaju učinak na mjestu primjene. Promjena formulacije (npr. izmjena fizikalno-kemijskih svojstava npr. promjenom pomoćne tvari) može utjecati na apsorpciju djelatne tvari, a time posljedično na djelotvornost i sigurnost njegove primjene. Stoga se niti jedan od tih lijekova ne može smatrati esencijalno sličnima.
Kod topikalnih lijekova potrebno je dokazati terapijsku ekvivalenciju s referentnim lijekom.

Terapijska ekvivalencija se ne može dokazati standardnim ispitivanjem bioekvivalencije već se dokazuje kliničkim ispitivanjem ili drugim modelima koji moraju biti odgovarajuće validirani.

Sukladno Smjernici za lijekove koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno (CPMP/EWP/239/95), u svrhu dokaza terapijske ekvivalencije s referentnim lijekom dostavljena su izvješća dvaju komparativnih *in-vitro* ispitivanja između predmetnog i referentnog lijeka:

a) Komparativno *in-vitro* ispitivanje usporedbe brzine oslobađanja djelatne tvari (*Release Assay)* na *Franz cells* uređajima s umjetnim membranama,
b) Komparativno *in-vitro* ispitivanje usporedbe brzine i opsega permeacije djelatne tvari (*Permeation Assay)* na *Franz cells* uređajima s modelom humane kože.

Sveukupno, iako rezultati *in-vitro* ispitivanja brzine i opsega oslobađanja te brzine permeacije djelatne tvari nužno ne koreliraju s *in-vivo* učinkom topikalnog polukrutog lijeka, karakterizacija njegovog profila permeacije pruža korisne podatke o kakvoći i učinku. U predmetnom slučaju, uzimajući u obzir farmaceutsku ekvivalenciju predmetnog i referentnog lijeka, dostavljeni komparativni *in-vitro* rezultati pružaju dovoljno dokaza o njihovoj terapijskoj ekvivalenciji, uključujući i jednaku sigurnost primjene.

Sukladno Smjernici za lijekove koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno (CPMP/EWP/239/95) može se opravdati izuzeće o potrebi provođenja komparativnog ispitivanja kliničke djelotvornosti, kao i ispitivanja lokalne podnošljivosti s predmetnim lijekom.

Dostavljena dokumentacija je ocjenjena kao odgovarajuća te je potvrđena terapijska ekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka.

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 Lokosol 10 mg/g gel.

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 *Diclofenac 1% Gel*, koje je prihvaćeno u DCP proceduri.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Lokosol 10 mg/g gel odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Lijek je auto-generik referentnog lijeka Dagesil 10 mg/g gel, istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava, mjesta proizvodnje, proizvodnog postupka, pakiranja i provjere kakvoće.
Dva komparativna *in-vitro* ispitivanja između predmetnog i referentnog lijeka potvrdila su terapijsku ekvivalenciju Lokosol gela 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 ocjene dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lokosol 10 mg/g gel 28. studenoga 2019. 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**
Izmjena tip IA_{IN} A.1 - izmjena adrese nositelja odobrenja	SPC dio 7. te posljedično uputa o lijeku i označivanje	28.02.2020.	06.04.2020.	odobreno
Prijenos odobrenja	SPC dio 7. te posljedično uputa o lijeku i označivanje	27.03.2020.	16.04.2020.	odobreno
Prijenos odobrenja	SPC dio 7. te posljedično uputa o lijeku i označivanje	13.01.2022.	18.02.2022.	odobreno