

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete (ibuprofen)

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

Detaljne upute o primjeni lijeka Neofen neo-forte, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Neofen neo-forte i za što se koristi?

Neofen neo-forte je generički lijek. To znači da je Neofen neo-forte esencijalno sličan referentnom lijeku *Brufen Tablets 400 mg* 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.

Neofen neo-forte koristi se u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne mase veće od 40 kg) za kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli poput glavobolje (uključujući migrenu), neuralgije, zubobolje, boli u leđima, mišićima i zglobovima i menstrualne boli, te za snižavanje povišene tjelesne temperature i ublažavanje bolova i tegoba uslijed obične prehlade i gripe.

Kako djeluje Neofen neo-forte?

Neofen neo-forte sadrži djelatnu tvar ibuprofen koji spada u skupinu lijekova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR).

Za terapijske se učinke ibuprofena vjeruje da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira značajnim smanjenjem sinteze prostaglandina. Ta svojstva omogućuju simptomatsko ublažavanje upale, boli i vrućice. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Kako se primjenjuje Neofen neo-forte?

Neofen neo-forte su tablete, uzimaju se kroz usta s dosta tekućine tijekom ili nakon obroka. Tablete je potrebno progutati cijele te se ne smiju žvakati, lomiti, drobiti ili sisati kako bi se izbjegao neugodan osjećaj u ustima i iritacija grla.

Preporučena početna doza za odrasle i adolescente starije od 12 godina (tjelesne mase ≥ 40 kg) je 1 tableta u pojedinačnoj dozi, do tri puta na dan s razmakom između doza od 4 do 6 sati.

Najveća pojedinačna doza za odrasle i adolescente ne smije biti veća od 400 mg ibuprofena, a ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 1200 mg.

Neofen neo-forte u obliku tableta od 400 mg nije prikladan za djecu mlađu od 12 godina (tjelesne mase manje od 40 kg).

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Neofen neo-forte?

Budući da je Neofen neo-forte generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Brufen tablets 400 mg*, Mylan Products Ltd., Ujedinjeno Kraljevstvo.

Koje su moguće nuspojave lijeka Neofen neo-forte?

Budući da je Neofen neo-forte generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Neofen neo-forte može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Neofen neo-forte odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Neofen neo-forte odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Brufen tablets 400 mg*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Neofen neo-forte 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 Neofen neo-forte?

Kako bi se osiguralo da se Neofen neo-forte 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 Neofen neo-forte, 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 Neofen neo-forte

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 7. kolovoza 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Neofen neo-forte, 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 rujnu 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete
(ibuprofen)**

Datum: Rujan 2019.

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 Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d., RH, dana 7. kolovoza 2019. godine.

Neofen neo-forte je indiciran za primjenu u odraslih bolesnika i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne mase veće od 40 kg) za kratkotrajno simptomatsko liječenje:

- blage do umjerene boli poput glavobolje (uključujući migrenu), neuralgije, zubobolje, boli u leđima, mišićima i zglobovima i menstrualne boli,
- snižavanje povišene tjelesne temperature te ublažavanje bolova i tegoba uslijed obične prehlade i gripe.

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

Ibuprofen, koji je djelatna tvar u lijeku je nesteroidni antireumatski lijek (NSAR), derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učincima.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete 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 Tablets 400 mg*, nositelja odobrenja Mylan Products Ltd., Ujedinjeno Kraljevstvo, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2009. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Neofen neo-forte filmom obložene tablete sadrže 400 mg ibuprofena. Pakirane su u PVC//Al blistere sa 20 filmom obloženih tableta u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su povidon K30 (E1201), mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, talk (E553b) i magnezijev stearat.

Ovojnica tableta sadrži talk (E553b), makrogol 6000, boju titanijev dioksid (E171), hipromelozu (15 mPas) (E464) i poliakrilat, 30-postotnu disperziju.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar ibuprofen opisana je u Europskoj farmakopeji.

Ibuprofen je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak ili bezbojni kristali. Gotovo je netopljiv u vodi, lako topljiv u acetonu, metanolu i metilenkloridu. Otapa se 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 od tri 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 proizvođači se pozivaju na CEP.

Dostavljen je jedinstveni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za ibuprofen od sva tri prijavljena proizvođača djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće je u skladu s Ph. Eur. monografijom za ibuprofen i dostavljenim Ovjernicama.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize Belupo za ibuprofen sva tri proizvođača djelatne tvari. Svi rezultati su unutar propisanih granica i međusobno slični.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođači se pozivaju na CEP-ove, prema kojem je period retestiranja za dva proizvođača 5 godina a za jednog proizvođača 4 godine.

II.3 Lijek

Neofen neo-forte 400 mg tablete su bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija 15,7 × 6,5 mm.

Lijek je razvijen po uzoru na Ibuprofen Belupo 800 mg filmom obložene tablete koji je duže vrijeme prisutan na tržištu RH.

Odabrane pomoćne tvari u formulaciji lijeka temeljene su na sastavu ranije odobrenog lijeka Ibuprofen Belupo 800 mg filmom obložene tablete te su također slične pomoćnim tvarima u referentnom lijeku Brufen 400 mg tablete.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o korištenim pomoćnim tvarima. Pomoćne tvari u formulaciji lijeka su Ph.Eur. kakvoće.

S obzirom da je formulacija Ibuprofen 400 mg filmom obloženih tableta razvijena kao dozno proporcionalna u odnosu na ranije odobreni lijek Ibuprofen Belupo 800 mg filmom obložene tablete kvalitativno-kvantitativni sastav jezgre tablete i kvalitativni sastav film ovojnice jednak je za navedena dva lijeka koji se proizvode istovjetnim postupkom vlažne granulacije.

Usporednim ispitivanjem oslobađanja u sva tri medija (0,1 M HCl, puferi pH 4,5 i pH 6,8) dvije serije generičkog u odnosu na seriju referentnog lijeka pokazano je vrlo brzo oslobađanje ibuprofena u pH 6,8 (>85% nakon 15 minuta) dok je u ostalim medijima *in vitro* sličnost određena preko f2 vrijednosti.

Zabilježeni sadržaj djelatnih tvari kao i profil onečišćenja u serijama ispitivanog i referentnog lijeka je sličan i usporediv.

S obzirom na brzo oslobađanje ibuprofena u QC mediju te na temelju priloženih rezultata ispitivanja oslobađanja u certifikatima analize smatra se da je pokazana konzistentnost kakvoće u proizvodnji lijeka.

Obzirom da su filmom obložene tablete ibuprofena 400 mg i ranije razvijene formulacije 800 mg dozno proporcionalne i jednakog kvalitativno-kvantitativnog sastava jezgre, validacija metoda za sadržaj i srodne tvari ibuprofena provedena je za tablete 800 mg uz dodatnu validaciju parametara primjenjivih na tablete od 400 mg.

Ispitivanje razgradnje u stresnim uvjetima provedeno je na tabletama 800 mg što se smatra primjenjivim i na tablete od 400 mg. Provjerena je metoda određivanja srodnih tvari te je potvrđena prikladnost ove metode tijekom ispitivanja stabilnosti lijeka.

Dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti proizvođača lijeka. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik i u skladu s ICH smjernicama. Dostavljeni su i rezultati analize za dvije serije lijeka koji su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za dvije pilot/stabilitetne serije do 18 mjeseci u dugoročnim uvjetima, do 12 mjeseci u intermedijernim uvjetima te do 6 mjeseci u ubrzanim uvjetima. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 18 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

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

III. NEKLINIČKI PODACI

Neofen neo-forte je generički lijek referentnog lijeka *Brufen Tablets 400 mg* 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 izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Brufen Tablets 400 mg*, nositelja odobrenja *Mylan Products Ltd.*, s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

U randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je 26 zdravih, odraslih ispitanika, u uvjetima natašte. *Wash-out* period bio je 7 dana.

Prema smjernici Europske Agencije za lijekove, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**, ispitivanje bioekvivalencije jedne doze lijeka u uvjetima natašte (*“fasting”*) je prihvatljivo, s

obzirom da je u informacijama o lijeku referentnog lijeka navedeno da se lijek može uzimati sa ili bez hrane te je riječ o formulaciji s trenutnim oslobađanjem (tableta).

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i 0.08, 0.17, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, i 12.00 sati nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari ibuprofen. 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.

S obzirom da se ibuprofen u predmetnom lijeku javlja kao racemat, za određivanje bioekvivalencije korišteni su farmakokinetički parametri S- i R-ibuprofena.

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

Tretman	AUC _{0-t} [mg*h/L]	AUC _{0-∞} [mg*h/L]	C _{max} [mg/l]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	53,35±13,50	55,20±14,67	13,42±2,38	1,38 (0,50, 4,00)
Referentni lijek	53,25±13,29	55,19±14,29	13,43±2,69	1,50 (0,75, 4,00)
*Omjer (90% CI)	100,00% (95,79%-104,39%)		100, 35% (91,70%-109,83%)	
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.			

* ln-transformirane vrijednosti

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

Tretman	AUC _{0-t} [mg*h/L]	AUC _{0-∞} [mg*h/L]	C _{max} [mg/l]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	61,10±12,00	61,91±12,23	17,69±3,13	1,38 (0,50, 4,00)
Referentni lijek	59,23±12,35	60,10±12,43	17,51±3,85	1,50 (0,50, 4,00)
*Omjer (90% CI)	103,27% (98,57%-108,20%)		102,05% (94,49%-110,22%)	
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.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefinirani 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 Neofen neo-forte.

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 *Ibuprofen Belupo 400/600 mg filmsko obložene tablete*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Neofen neo-forte odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Brufen Tablets 400 mg* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Neofen neo-forte tableta i tableta referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Neofen neo-forte 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 Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete 7. kolovoza 2019. godine.