

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete (paroksetin)

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

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

Što je Paroksetin PharmaS i za što se koristi?

Paroksetin PharmaS je generički lijek. To znači da je Paroksetin PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku Seroxat 20 mg; 30 mg filmom obložene tablete 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.

Paroksetin PharmaS se primjenjuje u liječenju velike depresivne epizode i/ili tjeskobnih (anksioznih) poremećaja u odraslih.

Paroksetin PharmaS se primjenjuje u liječenju sljedećih anksioznih poremećaja: opsesivno kompulzivnog poremećaja (ponavljajuće, opsesivne misli s nekontroliranim ponašanjem), paničnog poremećaja (napadaji panike, uključujući one uzrokovane agorafobijom, strahom od otvorenog prostora), socijalnog anksioznog poremećaja (strah ili izbjegavanje socijalnih kontakata), posttraumatskog stresnog poremećaja (anksioznost uzrokovana stresnim događajem) i generaliziranog anksioznog poremećaja (općeniti osjećaj tjeskobe i uznemirenosti).

Kako djeluje Paroksetin PharmaS?

Paroksetin PharmaS je lijek koji pripada skupini selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Nije u potpunosti poznato na koji način Paroksetin PharmaS i drugi lijekovi iz skupine selektivnih inhibitora pohrane serotonina djeluju, ali je utvrđeno da utječu na povećanje razine serotonina u mozgu.

Kako se primjenjuje Paroksetin PharmaS?

Paroksetin PharmaS su filmom obložene tablete, uzimaju se ujutro uz obrok, s čašom vode. Tableta se ne smije žvakati.

Liječnik će odlučiti koju dozu lijeka je potrebno uzeti na početku liječenja lijekom Paroksetin PharmaS.

Većina ljudi se počne osjećati bolje nakon nekoliko tjedana. Ako se bolesnik ne počne osjećati bolje, liječnik može odlučiti o postupnom povećanju doze lijeka za 10 mg, pa sve do najviše dnevne doze.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Paroksetin PharmaS?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Paroksetin PharmaS?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Paroksetin PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Paroksetin PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Seroxat. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Paroksetin PharmaS 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 Paroksetin PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Paroksetin PharmaS 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 Paroksetin PharmaS, 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 Paroksetin PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete i Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. srpnja 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Paroksetin PharmaS, 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 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete
Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete
(paroksetin)**

Datum: Kolovoz 2024.

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 lijekova Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete i Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 29. srpnja 2024. godine.

Ovaj lijek je indiciran u liječenju:

- velikih depresivnih epizoda,
- opsesivno-kompulzivnog poremećaja,
- paničnog poremećaja s ili bez agorafobije,
- socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije,
- generaliziranog anksioznog poremećaja,
- posttraumatskog stresnog poremećaja.

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

Paroksetin je potentan i selektivan inhibitor ponovne pohrane 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) i smatra se da je njegovo antidepresivno djelovanje i učinkovitost u liječenju opsesivno kompulzivnog poremećaja, socijalno anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja povezano s njegovom specifičnom inhibicijom pohrane serotonina u moždanim neuronima.

Paroksetin nije kemijski povezan s tricikličkim, tetracikličkim i drugim dostupnim antidepresivima.

Paroksetin ima slabi afinitet za muskarinske kolinergičke receptore i ispitivanja na životinjama pokazala su samo slaba antikolinergička svojstva.

U skladu s tim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja pokazala su da za razliku od tricikličkih antidepresiva, paroksetin ima slabi afinitet za alfa₁, alfa₂ i beta adrenoreceptore, receptore dopamina (D2), receptore slične 5-HT₁, te receptore 5-HT₂ i histamina (H1). Taj izostanak interakcije s post-sinaptičkim receptorima *in vitro* potvrđen je *in vivo* ispitivanjima u kojima nije zabilježen depresivni učinak na središnji živčani sustav, kao ni hipotenzivna svojstva.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete i Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene 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 Seroxat 20 mg; 30 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja GlaxoSmithKline Trading Services Limited, odobrenog prvi put 1991. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Paroksetin PharmaS su filmom obložene tablete koje sadrže 20 mg odnosno 30 mg paroksetina u obliku paroksetinklorid hemihidrata. Pakirane su u PVC/Al blistere. Svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su kalcijev hidrogenfosfat dihidrat; škrob, prethodno geliran (kukuruzni); natrijev škroboglikolat, vrsta A; magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u ovojnici tablete od 20 mg su Opadry 13B58802 white (hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol (E1521); polisorbit 80 (E433)).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete od 30 mg su Opadry 13B505004 Blue (hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol (E1521), boja indigo carmine (E132), polisorbit 80 (E433)).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar paroksetinklorid hemihidrat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Paroksetinklorid hemihidrat je bijeli do gotovo bijeli kristalinični prašak, teško topljiv u vodi, lako topljiv u metanolu, umjereno topljiv u etanolu (96%-tnom) i metilne kloridu.

Za djelatnu tvar paroksetinklorid hemihidrat 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 CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar paroksetinklorid hemihidrat je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača djelatne tvari za tri serije paroksetinklorid hemihidrata. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće. Također su priloženi certifikati analize proizvođača djelatne tvari za više serija paroksetinklorid hemihidrata.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 72 mjeseca.

II.3 Lijek

Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete su bijele, filmom obložene tablete oblika kapsule, s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom „458“ na drugoj strani, dužine približno 11,6 mm i širine približno 6,4 mm.

Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete su plave, filmom obložene tablete oblika kapsule, s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom „459“ na drugoj strani, dužine približno 12,7 mm i širine približno 7,0 mm.

Razvoj lijeka inicijalno je proveden za američko tržište po uzoru na američki referentni lijek proizvođača GlaxoSmithKline. Naknadno je lijek uspoređen s europskim referentnim lijekom. Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između europskog referentnog lijeka *Seroxat 2x20 mg film-coated tablets* (2 tablete referentnog lijeka od 20 mg primijenjene kao jedna doza), nositelja odobrenja SmithKline Beecham Limited i ispitivanog lijeka (jačine 40 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog lijeka jačina 40 mg (bio-serija), 30 mg i 20 mg te je zaključeno da su profili oslobađanja slični.

Filmom obložene tablete proizvode se standardnim postupkom vlažne granulacije. Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka, zasebno za svaku jačinu lijeka. Predloženi zahtjevi kakvoće obuhvaćaju odgovarajuće parametre za navedeni farmaceutski oblik.

Dostavljeni su rezultati analize za po dvije serije obje jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po dvije serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište.

Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Paroksetin PharmaS je generički lijek referentnog lijeka Seroxat 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 paroksetina, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske. Stoga nova procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Paroksetin PharmaS (jačine 40 mg, za koju nije podnesen zahtjev za davanje odobrenja) uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Seroxat 2x20 mg film-coated tablets* (2 tablete referentnog lijeka od 20 mg

primijenjene kao jedna doza), nositelja odobrenja SmithKline Beecham Limited, UK s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr**), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 40 mg (za koju nije podnesen zahtjev za davanje odobrenja u Republici Hrvatskoj), dok je za jačine lijeka od 30 mg i 20 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom:

- sve jačine lijeka su proizvedene jednakim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti
- sastav svih jačina lijeka je kvantitativno proporcionalan
- provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari
- kinetika paroksetina je linearna (nelinearnost farmakokinetike je uglavnom vezana uz supra-terapijske doze i višestruko doziranje).

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda, 2 tretmana) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom od 40 mg u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 15 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 zdravih, odraslih muškaraca azijskog porijekla, u dobi od 19 do 42 godine, od kojih je ispitivanje završilo 27 ispitanika koji su bili uključeni i u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar paroksetin.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ median, raspon), N=27

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	866,0732 $\pm$ 619,37728	40,8093 $\pm$ 17,54186	5,00 (4,33 – 7,00)
Referentni lijek	824,1232 $\pm$ 568,94963	39,3146 $\pm$ 16,63944	5,00 (4,33 – 8,00)
*Omjer (90% CI)	104,52% (96,82 – 112,83)	102,86% (93,46 – 113,21)	/
CV%	16,56%	20,83%	/
AUC_{0-72h} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t=72h. C_{max} Najveća koncentracija analita u plazmi. t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-72h} 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.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine lijeka od 30 mg i 20 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačine 40 mg (bio-serija) i jačina lijeka 30 mg i 20 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu s regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Na temelju priloženih rezultata, sličnost između bio-serije predmetnog lijeka i jačina 20 mg i 30 mg dokazana je pri nižim pH (1,2 i 4,5) kako je u tim uvjetima postignuto vrlo brzo *in vitro* oslobađanje paroksetina (>85% nakon 15 minuta).

Pri pH 6,8 sličnost je određena matematički izračunom faktora sličnosti f_2 i to samo za jačinu 30 mg (71,0%) budući da vrijednost faktora sličnosti za jačinu 20 mg (44,7%) nije zadovoljila raspon predefiniran smjernicom ($100 > f_2 > 50$). Navedeno odstupanje podnositelj je opravdao ograničenom topljivošću djelatne tvari i, posljedično, nemogućnošću postizanja uvjeta osigurane topljivosti u navedenom mediju (engl. *sink conditions*) te je dostavio rezultate *dissolution* testa usporedivši oslobađanje lijeka pri istoj jačini (bio-serija ispitivanog lijeka od 40 mg nasuprot dvije tablete od 20 mg). Budući da je prilikom testa disolucije s jačinom 2x20 mg izračunati faktor sličnosti f_2 bio veći od 50% (90,5%), navedena hipoteza je prihvaćena.

Budući da su svi uvjeti propisani smjernicom ispunjeni, zahtjev za *biowaiver*-om je prihvaćen te se podaci iz ispitivanja bioekvivalencije mogu ekstrapolirati na jačine predmetnog lijeka od 20 mg i 30 mg.

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 Paroksetin PharmaS.

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, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Paroksetin PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka lijeku Seroxat 20 mg; 30 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Paroksetin PharmaS i referentnog lijeka te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Paroksetin PharmaS 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 lijekova Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete i Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete 29. srpnja 2024. godine.