

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete (nitrazepam)

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

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

#### Što je Nitrazepam PharmaS i za što se koristi?

Nitrazepam PharmaS je generički lijek. To znači da je Nitrazepam PharmaS esencijalno sličan referentnom lijeku *Mogadan 5 mg Tabletten* 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.

Nitrazepam PharmaS je lijek protiv nesаницe i pripada skupini benzodiazepina. Koristi se za kratkotrajno liječenje poremećaja spavanja u odraslih osoba.

#### Kako djeluje Nitrazepam PharmaS?

Nitrazepam PharmaS sadrži djelatnu tvar nitrazepam koji pripada skupini benzodiazepina sa sedativnim djelovanjem. Sedativni učinci nastupaju unutar 30 do 60 minuta nakon primjene te potiču spavanje u trajanju od 6 do 8 sati. Osim toga, nitrazepam uzrokuje slabljenje tonusa mišića i ima antikonvulzivna svojstva.

#### Kako se primjenjuje Nitrazepam PharmaS?

Nitrazepam PharmaS su tablete, uzimaju se kroz usta neposredno prije spavanja s tekućinom (npr. pola čaše vode).

Uobičajena početna doza je 5 mg (jedna tableta). Međutim, za starije bolesnike i bolesnike koju boluju od bolesti pluća, jetre ili bubrega te one općenito lošeg zdravstvenog stanja, početna doza obično neće biti veća od 2,5 mg. U slučajevima potrebe za pojedinačnom dozom od 2,5 mg liječnik će propisati drugi dostupan lijek s kojim je moguće postići takvu dozu.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Nitrazepam PharmaS?**

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

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Nitrazepam PharmaS?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Nitrazepam PharmaS odobren?**

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

Kako bi se osiguralo da se Nitrazepam 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 Nitrazepam 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 Nitrazepam PharmaS**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 04. svibnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Nitrazepam 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 svibnju 2021.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete  
(nitrazepam)**

**Datum: Svibanj 2021.**

## 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 Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 04. svibnja 2021. godine.

Ovaj lijek je indiciran za kratkoročno liječenje poremećaja spavanja u odraslih osoba. Liječenje benzodiazepinima indicirano je samo za poremećaje spavanja klinički značajne težine.

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

Nitrazepam pripada skupini benzodiazepina sa sedativnim djelovanjem.

Sedativni učinci nastupaju unutar 30 do 60 minuta nakon primjene te potiču spavanje u trajanju od 6 do 8 sati. Osim toga, nitrazepam uzrokuje slabljenje tonusa mišića i ima antikonvulzivna svojstva.

Nitrazepam se veže na specifične benzodiazepinske receptore na GABA-ergičnim neuronima. Nitrazepam pojačava inhibitorni učinak GABA-ergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nitrazepam PharmaS 5 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 *Mogadan 5 mg Tabletten*, nositelja odobrenja MEDA Pharma GmbH & Co. KG, odobrenog prvi put 1965. godine u Njemačkoj.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Nitrazepam PharmaS su tablete koje sadrže 5 mg nitrazepama. Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 10, 20, 25, 28, 30, 50, 60 ili 100 tableta ili u HDPE bočice s 30, 500 ili 1000 tableta.

Pomoćne tvari u tableti su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, pročišćena voda, natrijev škroboglikolat, vrsta A, talk (E553b), magnezijev stearat.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar nitrazepam opisana je u Europskoj farmakopeji.

Nitrazepam je bijeli do žuti kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, slabo topljiv u 96%-tnom etanolu.

Za djelatnu tvar nitrazepam 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 nitrazepam 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 za dvije serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

### II.3 Lijek

Nitrazepam PharmaS tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, plosnate tablete, promjera približno 7,0 mm, ukošenih rubova s utisnutom oznakom „DM“ na jednoj strani te ravne površine s druge strane.

Cilj razvoja lijeka bio je proizvesti robusnu i stabilnu generičku formulaciju nitrazepam 5 mg tableta koja je bioekvivalentna referentnom lijeku *Mogadan 5 mg Tabletten*, nositelja odobrenja MEDA Pharma GmbH & Co. KG.

Nitrazepam PharmaS tablete sadržavaju uobičajene pomoćne tvari čija je kakvoća u skladu s važećom Ph. Eur.

Usporednim ispitivanjem oslobađanja u sva tri medija (0,1N HCl, puferi pH 4,5 i pH 6,8) serije generičkog u odnosu na seriju referentnog lijeka pokazano je vrlo brzo oslobađanje nitrazepama u 0,1N HCl (>85% nakon 10 minuta) dok je u ostalim medijima *in vitro* sličnost potvrđena izračunavanjem  $f_2$  vrijednosti.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka te je dokazana njihova bioekvivalentnost.

Proizvodni postupak je standardan te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju iste parametre ispitivanja, a granice za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka razlikuju su u granicama za onečišćenja, sadržaju vode i gornjem limitu otpornosti na drobljenje. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu s ICH smjernicama.

Dostavljeni su certifikati analize za šest serija 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 više serija lijeka, u oba prijavljena tipa primarnog spremnika. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije

osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 5 godina, bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Nitrazepam PharmaS je generički lijek referentnog lijeka Mogadan 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 nitrazepama, 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 dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Mogadan 5 mg Tabletten*, nositelja odobrenja MEDA Pharma GmbH & Co. KG, s tržišta Njemačke.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 14 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 48 zdravih odraslih muških ispitanika, od kojih je ispitivanje završilo njih 39.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0.250, 0.500, 0.750, 1.000, 1.250, 1.500, 1.750, 2.000, 2.250, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 6.000, 8.000, 10.000, 12.000, 16.000, 24.000, 36.000, 48.000 i 72.000 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar nitrazepam.

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

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (aritmetička sredina  $\pm$  SD),  $t_{max}$  (median, raspon), N=39:

Tretman	AUC <sub>0-72</sub> [ng*h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	1362,922 $\pm$ 286,3960	55,714 $\pm$ 17,2855	1,000 (0,500, 6,000)
Referentni lijek	1384,255 $\pm$ 244,3090	61,683 $\pm$ 18,0861	0,750 (0,500, 8,000)
*Omjer (90% CI)	<b>98,0%</b> (95,46%-100,71%)	<b>90,3%</b> (83,36%-97,93%)	

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t=72h.
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

\* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> 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 Nitrazepam PharmaS.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Nitrazepam PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Mogadan 5 mg Tabletten* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Nitrazepam PharmaS i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Nitrazepam 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.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nitrazepam PharmaS 5 mg tablete 04. svibnja 2021. godine.