

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Zexyden 4 mg tablete Zexyden 20 mg tablete (deksametazon)

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

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

#### Što je Zexyden i za što se koristi?

Zexyden je hibridni generički lijek. To znači da je Zexyden esencijalno sličan referentnom lijeku *Fortecortin 4 mg Tabletten* koji je već odobren u Europskoj uniji. Izraz hibridni generički lijek koristi se zbog razlika u indikacijama i jačini (za jačinu 20 mg) između lijeka Zexyden i referentnog lijeka. 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.

Zexyden tablete se koriste za:

- liječenje reumatskih i autoimunih bolesti (npr. sistemnog eritemskog lupusa, reumatoidnog artritisa, nodoznog poliartritisa, miozitisa),
- liječenje bolesti dišnog sustava (npr. bronhalne astme, krupa),
- liječenje bolesti kože (npr. eritrodermije, pemphigusa vulgarisa, akutnog ekcema),
- liječenje tuberkuloze središnjeg živčanog sustava, edema mozga uzrokovanog tumorom, kirurškim zahvatom ili apscesom
- liječenje bolesti krvi (npr. imunosne trombocitopenijske purpure u odraslih),
- liječenje onkoloških bolesti: simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima, palijativno liječenje neoplastičnih bolesti, liječenje kompresije kralježnične moždine uzrokovane neoplazmom,
- profilaksu i liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom te prevenciju i liječenje povraćanja nakon operacije, u sklopu antiemetičkog liječenja.

#### Kako djeluje Zexyden?

Zexyden je sintetski glukokortikoid. Glukokortikoidi su hormoni koje proizvodi kora nadbubrežnih žlijezda. Lijek ima protuupalne, analgetičke i antialergijske učinke te potiskuje imunološki sustav.

#### Kako se primjenjuje Zexyden?

Zexyden su tablete i uzimaju se (cijele ili polovica tablete) kroz usta s dovoljnom količinom tekućine, uz obrok ili nakon obroka.

Deksametazon se obično daje u dozama od 0,5 do 10 mg dnevno, ovisno o bolesti koja se liječi. Kod težih bolesti mogu biti potrebne doze veće od 10 mg dnevno. Doza se mora titrirati prema pojedinačnom bolesnikovu odgovoru i težini bolesti.

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

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Zexyden?**

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

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Zexyden?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Zexyden odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Zexyden odgovarajuće farmaceutske kakvoće i terapijski ekvivalentan lijeku *Fortecortin 4 mg Tabletten*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Zexyden veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Zexyden?**

Kako bi se osiguralo da se Zexyden 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 Zexyden, 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 Zexyden**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Zexyden 4 mg tablete i Zexyden 20 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. ožujka 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Zexyden, 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 travnju 2024.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Zexyden 4 mg tablete  
Zexyden 20 mg tablete  
(deksametazon)**

**Datum: Travanj 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 Zexyden 4 mg tablete i Zexyden 20 mg tablete nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 27. ožujka 2024. godine.

Zexyden je indiciran za:

### **Neurologija**

- Edem mozga uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim zahvatom, moždanim apscesom.
- Bakterijski meningitis, u kombinaciji s drugim lijekovima.
- Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava.

### **Bolesti pluća i dišnog sustava**

- Akutne egzacerbacije astme, kada je prikladna primjena oralnog kortikosteroida.
- Krup.

### **Dermatologija**

- Početno liječenje opsežnih, teških, akutnih kožnih bolesti koje reagiraju na glukokortikoide, primjerice eritrodermija, *pemphigus vulgaris*, akutni ekcem

### **Autoimuni poremećaji/reumatologija**

- Početno liječenje autoimunih poremećaja kao što je sistemni eritemski lupus.
- Aktivne faze sistemskih vaskulitisa kao što je nodozni panarteritis (trajanje liječenja mora se ograničiti na dva tjedna u slučajevima istodobne serologije pozitivne na hepatitis B).
- Teški progresivni tijek aktivnog reumatoidnog artritisa, primjerice brzo napredujući destruktivni oblici i/ili izvanzglobne manifestacije.
- Miozitis.

### **Hematološki poremećaj**

- Imunosna trombocitopenijska purpura u odraslih osoba.

### **Infektologija**

- Teške infektivne bolesti s toksičnim stanjima, samo uz antiinfektivnu terapiju.

### **Onkologija**

- Paliativno liječenje neoplastičnih bolesti.
- Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja.
- Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima.
- Kompresija kralježnične moždine neoplazmom, kao dopunsko liječenje uz operativni zahvat ili radioterapiju, samo u slučajevima jake boli i/ili neurološkog deficita.

### **Ostalo**

- Prevencija i liječenje povraćanja nakon operacije, u sklopu antiemetičkog liječenja.

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

Deksametazon je vrlo snažan i dugodjelujući glukokortikoid sa zanemarivim svojstvima zadržavanja natrija i stoga je osobito prikladan za primjenu u bolesnika sa zatajenjem srca i hipertenzijom.

Njegova protuupalna potentnost 7 je puta veća nego kod prednizolona i, kao drugi glukokortikoidi, deksametazon ima i antialergijska, antipiretička i imunosupresivna svojstva. Deksametazon ima biološki poluvijek od 36-54 sata te je stoga prikladan za stanja kod kojih je potrebno kontinuirano djelovanje glukokortikoida.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Zexyden 4 mg tablete i Zexyden 20 mg tablete dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 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 *Fortecortin 4 mg Tabletten*, nositelja odobrenja Merck Serono GmbH, odobrenog prvi put u Europskoj uniji 1997. godine.

## **II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA**

### **II.1 Uvod**

Zexyden su tablete koje sadrže 4 mg, odnosno 20 mg deksametazona.

Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere. Svaka kutija lijeka sadrži 20 tableta.

Pomoćne tvari u tableti su laktoza hidrat, prethodno gelirani kukuruzni škrob, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572) i natrijev stearilfumarat.

### **II.2 Djelatna tvar**

Djelatna tvar deksametazon opisana je u Europskoj farmakopeji.

Deksametazon je bijeli ili gotovo bijeli, kristalinični prašak, gotovo netopljiv u vodi, umjereno topljiv u bezvodnom etanolu, teško topljiv u metilenkloridu.

Za djelatnu tvar deksametazon 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 deksametazon je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka za tri serije deksametazona. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

## II.3 Lijek

Zexyden 4 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete promjera 6 mm, s utisnutim brojem "4" na jednoj strani.

Zexyden 20 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete promjera 12 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Formulacija lijeka Zexyden razvijena je po uzoru na referentni lijek *Fortecortin 4 mg Tabletten*. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini od 20 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između bio-serija referentnog lijeka i ispitivanog lijeka te jačine 4 mg ispitivanog lijeka te je zaključeno da su profili oslobađanja slični (više od 85% djelatne tvari oslobodi se u prvih 15 minuta).

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

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za obje jačine lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik, u skladu su Ph. Eur. i ICH Q6A smjernicom.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri 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 tri serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da je lijek osjetljiv na svjetlost, stoga je predloženo čuvanje lijeka u originalnom pakiranju zbog zaštite od svjetlosti. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja te uz čuvanje u originalnom pakiranju lijeka radi zaštite od svjetlost.

## III. NEKLINIČKI PODACI

Zexyden je hibridni generički lijek koji sadrži poznatu djelatnu tvar koja je u opsežnoj kliničkoj primjeni dulje vrijeme. Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva deksametazona su dobro poznata. Podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je procjenu rizika za okoliš, odnosno obrazloženje za neprovođenje ekotoksikoloških ispitivanja. Prema izračunima podnositelja zahtjeva, Fpen za Hrvatsku iznosi 0,0312%, a odgovarajući PEC<sub>sw</sub> 0,0062 µg/L. S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka, deksametazon spada u skupinu lijekova koji potencijalno mogu djelovati na

okoliš neovisno o koncentraciji. Međutim, budući da se radi o hibridnom generičkom lijeku za kojeg se smatra da će preuzeti dio potrošnje ostalih već odobrenih lijekova s deksametazonom na tržištu u Republici Hrvatskoj, opravdano je neprovođenje dodatnih ekotoksikoloških ispitivanja.

## IV. KLINIČKI PODACI

### IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove Zexyden 4 mg tablete i Zexyden 20 mg tablete podnesen je prema članku 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14. i 100/18.) (hibridni lijek).

Hibridni zahtjev je podnesen s obzirom da u odnosu na odabrani referentni lijek *Fortecortin 4 mg Tabletten* koji je dostupan u jačinama 0,5 mg, 2 mg, 4 mg i 8 mg, za predmetni lijek predložene su dodatne indikacije za jačinu od 4 mg i za jačinu od 20 mg, dok su neke indikacije odobrene referentnom lijeku izostavljene kod predmetnog lijeka.

### IV.2 Izvješća o kliničkim ispitivanjima

Dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Zexyden 20 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Fortecortin 4 mg Tabletten* (5 tableta jačine 4 mg), nositelja odobrenja Merck Serono GmbH, s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 20 mg, dok je za jačinu lijeka od 4 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake te kvantitativno proporcionalne).

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti dozom od 20 mg u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 ispitanika, od kojih je 28 ispitanika završilo ispitivanje, a 27 ih je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 24 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar deksametazon.

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 <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	1103.24 +/- 386.36	1125.17 +/- 405.78	199.26 +/- 54.96	1.75 (0.75-3.00)
Referentni	1115.20	1139.76	185.33	1.33

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku



<b>lijek</b>	+/- 336.90	+/- 359.01	+/- 40.92	(0.57-3.50)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>97.67%</b> <b>93.95% -101.54%</b>	/	<b>106.34%</b> <b>99.79%- 113.32%</b>	/
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u predefiniрани 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 jačinu lijeka od 4 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između bio-serija referentnog lijeka i ispitivanog lijeka te jačine 4 mg ispitivanog lijeka za koju je zatražen *biowaiver*. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Prema priloženim rezultatima može se zaključiti kako jačina 20 mg i jačina 4 mg ispitivanog lijeka imaju slične profile oslobađanja obzirom da se više od 85% djelatne tvari oslobodi u prvih 15 minuta.

### IV.3 Klinička djelotvornost i sigurnost

Za predmetni hibridni lijek predložene su dodatne indikacije koje nisu odobrene za referentni lijek Fortecortin. Informacije o lijeku za lijek Zexyden temelje se na informacijama referentnog lijeka, kao i podacima u *UpToDate* monografiji iz 2019. godine.

Dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka za dodatne indikacije koje nisu navedene u informacijama referentnog lijeka.

### IV.4 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.

### IV.5 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 Zexyden.

## **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 Zexyden odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Fortecortin 4 mg Tabletten* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Zexyden (jačine 20 mg) i referentnog lijeka (5 tableta jačine 4 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Zexyden s referentnim lijekom. Dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka za dodatne indikacije koje nisu navedene u informacijama referentnog lijeka.

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 Zexyden 4 mg tablete i Zexyden 20 mg tablete 27. ožujka 2024. godine.