

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete (zopiklon)

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

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

Što je Zonotte i za što se koristi?

Zonotte je generički lijek. To znači da je Zonotte esencijalno sličan referentnom lijeku *Imovane 7.5 mg film-coated tablets* 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.

Zonotte je hipnotik koji djeluje na središnji živčani sustav i pomaže kod nesanice.

Kako djeluje Zonotte?

Zonotte sadrži djelatnu tvar zopiklon, hipnotik koji pripada skupini ciklopirolona. Pokazalo se da skraćuje vrijeme za usnivanje i smanjuje učestalost noćnih buđenja, povećavajući time kvalitetu sna i jutarnjeg buđenja.

Kako se primjenjuje Zonotte?

Zonotte su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta neposredno prije spavanja. Tabletu treba progutati bez žvakanja, zajedno s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem.

Ovisno o prirodi bolesti, dobi i težini bolesnika, liječnik će propisati odgovarajuću dozu.

Maksimalno trajanje liječenja je četiri tjedna ako je uključeno postupno smanjivanje doza na kraju liječenja. Produljenje liječenja neće se dogoditi bez ponovne procjene stanja bolesnika, jer rizik od zlouporabe i ovisnosti raste s trajanjem liječenja.

Uobičajena doza za odrasle je jedna tableta (7,5 mg). U starijih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre ili bubrega ili kroničnim respiratornim zatajenjem liječenje počinje s pola tablete (3,75 mg), povećavajući, ako je potrebno, na 1 tabletu.

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 Zonotte?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Zonotte?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Zonotte odobren?

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

Kako bi se osiguralo da se Zonotte 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 Zonotte, 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 Zonotte

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 02. lipnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Zonotte, 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 lipnju 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete
(zopiklon)**

Datum: Lipanj 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 Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 02. lipnja 2021. godine.

Ovaj lijek je indicirana za kratkotrajno liječenje nesаницe u odraslih, u situacijama kada je nesаницa iscrpljujuća ili uzrokuje teške smetnje.

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

Zopiklon je hipnotik koji pripada skupini ciklopirolona. Ima sljedeća farmakološka svojstva: hipnotička, sedativna, anksiolitička, antikonvulzivna i djeluje kao mišićni relaksans. Ovi učinci povezani su sa specifičnom stimulacijom receptora SŽS-a u GABA-A makromolekularnom kompleksu djelovanjem na kanale kloridnih aniona.

Dokazano je da zopiklon skraćuje vrijeme uspavlivanja, smanjuje učestalost noćnih buđenja, povećava trajanje sna poboljšavajući kvalitetu sna i budnosti. Njegov učinak počinje brzo, za 15-20 minuta nakon uzimanja lijeka.

U ispitivanim i preporučenim dozama zopiklona formira se specifični EEG profil koji se razlikuje od EEG profila benzodiazepina. U bolesnika s nesanicom, zopiklon skraćuje I fazu spavanja i produžava II fazu uz održavanje ili produženje faza dubokog sna (III i IV) i REM faze spavanja.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Zonotte 7,5 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 *Imovane 7.5 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Sanofi Oy, odobrenog prvi put 2009. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Zonotte su filmom obložene tablete koje sadrže 7,5 mg zopiklona. Pakirane su u PVC/PVDC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su kalcijev hidrogen fosfat dihidrat; laktoza hidrat; natrijev škroboglikolat, vrsta A; povidon; kukuruzni škrob; silicijev dioksid, koloidni bezvodni; magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza; titanijev dioksid (E171); talk; makrogol 400; boja FD &C Blue # 1 (E133).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar zopiklon opisana je u Europskoj farmakopeji.

Zopiklon je bijeli ili blago žućkasti prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u metilen kloridu, umjereno topljiv u acetonu, gotovo netopljiv u etanolu (96%). Otapa se u razrijeđenim mineralnim kiselinama. Zopiklon je racemat (sastoji se od R i S enantiomera) i optički je inaktivan.

Za djelatnu tvar zopiklon 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 zopiklon je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisano ispitivanje proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača djelatne tvari za tri serije zopiklona te rezultati analize za dvije serije zopiklona proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka. 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. Također su priloženi podaci o ispitivanju stabilnosti jedne serije mikronizirane djelatne tvari. Temeljem dostavljenih rezultata može se zaključiti da je period retestiranja djelatne tvari od 5 godina naveden na CEP-u primjenjiv i za mikroniziranu djelatnu tvar.

II.3 Lijek

Zonotte filmom obložene tablete su plave boje, ovalnog oblika, dimenzija oko 10 x 5 mm, s utisnutim „7,5“ i urezom s jedne strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Formulacija lijeka Zonotte bazirana je na formulaciji referentnog lijeka filmom obloženih tableta Imovan, nositelja odobrenja Sanofi Oy. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Priloženi su usporedni rezultati oslobađanja između bioekvivalencijske serije ispitivanog lijeka i dodatne dvije pilot serije lijeka u QC mediju pri čemu se oslobodilo više od 85% djelatne tvari u 15 minuta.

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

Proizvodni postupak je standardan, odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. 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, uz iste granice za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu s ICH smjernicama.

Dostavljeni su certifikati analize za tri pilot serije 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 tri pilot serije lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost ukoliko je pakiran u blister (primarno pakiranje). Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Zonotte je generički lijek referentnog lijeka Imovane 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 na to da u Republici Hrvatskoj nema odobrenih lijekova s djelatnom tvari zopiklon podnositelj zahtjeva dostavio je podatke o procjeni utjecaja zopiklona na rizik za okoliš. Podnositelj je preuzeo podatke o potrošnji lijekova koji sadrže zopiklon koristeći dostupne podatke za Austriju, Češku i Bugarsku. Podaci o potrošnji zopiklona u navedenim državama mogu se smatrati relevantnima za procjenu moguće prevalencije bolesti i potrošnju zopiklona u Hrvatskoj.

Koristeći dobivene podatke za F_{pen} (*market penetration*) u navedenim državama izračun $PEC_{SURFACEWATER}$ ne prelazi graničnu vrijednost (0,01 µg/L) temeljem koje se aktivira obaveza provođenja faze II procjene rizika za okoliš.

Interpretacijom podataka za K_{ow} (koeficijent particije oktanol/voda) zaključeno je da ne postoji veliki potencijal za bioakumulaciju zopiklona, adsorpciju u tlo te za toksični učinak na vodene organizme.

Temeljem svega navedenoga zaključuje se da nije potrebno provesti fazu II procjene rizika zopiklona za okoliš.

Procjena rizika zopiklona za okoliš u Hrvatskoj kao posljedica predviđenog opsega primjene lijeka smatra se odgovarajućom.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Imovane 7.5 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Sanofi Oy, s tržišta Finske.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 12 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 50 zdravih odraslih muških ispitanika, od kojih je ispitivanje završilo njih 44.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 00.17, 00.33, 00.50, 00.67, 00.83, 01.00, 01.25, 01.50, 01.75, 02.00, 02.25, 02.50, 02.75, 03.00, 03.50, 04.00, 06.00, 08.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 i 72.00 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar zopiklon.

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):

| Tretman | AUC _{0-t} [ng/ml/h] | AUC _{0-∞} [ng/ml/h] | C _{max} [ng/ml] | t _{max} [h] |
|--------------------|--|--|--|-------------------------|
| Ispitivani lijek | 559.696 \pm 128.8420 | 570.717 \pm 132.6600 | 79.317 \pm 16.8798 | 0.670 (0.33 - 3.50) |
| Referentni lijek | 542.641 \pm 122.0338 | 555.356 \pm 126.6853 | 74.073 \pm 19.4630 | 1.000 (0.33 - 4.00) |
| *Omjer (90% CI) | 103.04 100.66% -105.48% | 102.68 100.30% -105.12% | 108.05 101.97% -114.51% | |
| 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 predefrirani 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 Zonotte.

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 razumljivosti 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 Zonotte odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Imovane 7.5 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Zonotte i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Zonotte 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 Zonotte 7,5 mg filmom obložene tablete 02. lipnja 2021. godine.