

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju**  
**Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju**  
**Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju**  
**(deferasiroks)**

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

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

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

Zilart je generički lijek. To znači da je Zilart esencijalno sličan referentnom lijeku Exjade 125 mg; 250 mg; 500 mg tablete za oralnu suspenziju 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.

Zilart se koristi u bolesnika s različitim vrstama anemije (npr. talasemijom, bolešću srpastih stanica ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS)) kod kojih može biti nužno provoditi ponovljene transfuzije krvi. No ponovljene transfuzije krvi mogu uzrokovati prekomjerno nakupljanje željeza. To se događa zato što krv sadrži željezo, a ne postoji prirodan način na koji bi tijelo uklonilo višak željeza primljen transfuzijama krvi. U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji s vremenom se može razviti i preopterećenost željezom, uglavnom zbog pojačane apsorpcije željeza unesenog u tijelo prehranom s obzirom na nizak broj krvnih stanica. Višak željeza s vremenom može oštetiti važne organe, poput jetre i srca. Da bi se uklonio višak željeza i smanjio rizik od oštećenja organa, koriste se lijekovi koji se nazivaju kelatorima željeza.

Zilart se koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

Također se koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u bolesnika s beta-talasemijom major s preopterećenjem željezom uzrokovanim rijetkim transfuzijama krvi, u bolesnika s ostalim vrstama anemija te u djece u dobi od 2 do 5 godina.

Zilart se također koristi za liječenje bolesnika u dobi od 10 godina ili starijih u kojih je došlo do preopterećenja željezom povezanog sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

### **Kako djeluje Zilart?**

Zilart sadrži djelatnu tvar koja se zove deferasiroks. To je kelator željeza, lijek koji se koristi za uklanjanje viška željeza iz tijela (također se zove preopterećenje željezom). On hvata i uklanja višak željeza koje se potom izlučuje uglavnom stolicom.

### **Kako se primjenjuje Zilart?**

Zilart su tablete za oralnu suspenziju, uzimaju se jednom na dan, svaki dan, približno u isto vrijeme svakoga dana. Zilart tablete za oralnu suspenziju uzimaju se na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije uzimanja hrane.

Tabletu je potrebno ubaciti u čašu s vodom ili sokom od jabuke ili naranče (100 do 200 ml) te miješati dok se tableta(e) potpuno ne otopi. Tekućina u čaši izgledat će mutna. Potrebno je popiti cijeli sadržaj čaše te zatim dodati još malo vode ili soka talogu preostalom u čaši, promućkati tekućinu i to također popiti.

Tablete se ne smiju otapati u gaziranim napitcima ili mlijeku, ne smiju se žvakati, lomiti ili drobiti, kao ni gutati cijele.

Dozu lijeka Zilart određuje liječnik za pojedinog bolesnika ovisno o njegovoj tjelesnoj težini. Uobičajena dnevna doza Zilart tableta za oralnu suspenziju na početku liječenja za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi je 20 mg po kilogramu tjelesne težine.

Uobičajena dnevna doza Zilart tableta za oralnu suspenziju na početku liječenja za bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi je 10 mg po kilogramu tjelesne težine.

Najviša preporučena dnevna doza Zilart tableta za oralnu suspenziju je 40 mg po kilogramu tjelesne težine za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi, 20 mg po kilogramu tjelesne težine za odrasle bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi i 10 mg po kilogramu tjelesne težine za djecu i adolescente koji ne primaju redovite transfuzije krvi.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

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

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

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

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

Kao i svi drugi lijekovi, Zilart može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

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

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Zilart odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Exjade. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Zilart veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Zilart 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 Zilart, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Dodatno, za minimiziranje rizika „pridržavanje doziranja i biološkog praćenja“ te „medikacijske pogreške“, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Cilj mjera je informiranje zdravstvenih radnika i bolesnika o minimalizaciji rizika u slučaju nepridržavanja doziranja i biološkog praćenja te medikacijskih pogrešaka zbog prelaska s jedne na drugu formulaciju lijeka (tablete za oralnu suspenziju i filmom obložene tablete/granule).

Dodatne mjere minimizacije rizika uključuju edukacijski materijal za liječnike i informacijski paket za bolesnike.

Edukacijski materijali bit će dostupni na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova i u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

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 Zilart**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. svibnja 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Zilart, 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 2018.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju  
Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju  
Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju  
(deferasiroks)**

**Datum: Svibanj 2018.**

## 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 Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 16. svibnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

Zilart je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog neučestalih transfuzija krvi ( $< 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji.

Zilart je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

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

Djelatna tvar u lijeku Zilart je deferasiroks, visoko selektivan kelator za željezo (III), djelotvoran pri peroralnoj primjeni. To je trovalentni ligand koji veže željezo visokim afinitetom u omjeru 2:1. Deferasiroks pospješuje izlučivanje željeza, prvenstveno stolicom. Afinitet deferasiroksa za cink i bakar je slab te ne uzrokuje stalno niske razine tih metala u serumu.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Exjade 125 mg; 250 mg; 500 mg tablete za oralnu suspenziju, nositelja odobrenja Novartis Europharm Limited, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2006. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Zilart su tablete za oralnu suspenziju koje sadrže 125 mg, 250 mg ili 500 mg deferasiroksa. Pakirane su u PVC/PCTFE/aluminijski blister, u kutiju. Pakiranje lijeka sadrži 28, 84 ili 252 tablete za oralnu suspenziju.

Pomoćne tvari u lijeku su laktoza hidrat, krosповidon tip A, mikrokristalična celuloza, повidon K30, natrijev laurilsulfat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar deferasiroks nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Deferasiroks je bijeli do žućkasti prašak, lako topljiv u dimetilformamidu, umjereno topljiv u dimetilsulfoksidu i gotovo netopljiv u vodi.

Za djelatnu tvar deferasiroks korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za deferasiroks obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane odgovarajućim smjernicama.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za tri serije djelatne tvari koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija deferasiroksa. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 60 mjeseci, uz čuvanja na temperaturi između 20 °C i 25 °C, u čvrsto zatvorenim spremnicima, zaštićeno od svjetlosti.

### II.3 Lijek

Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju su bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 12 mm x 3,7 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „125“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju su bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 15 mm x 4,7 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „250“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju su bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 20 mm x 5,4 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „500“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

Razvoj lijeka rađen je po uzoru na referentni lijek lijeka *Exjade 500 mg dispersible tablets*, nositelja odobrenja Novartis Europharm Limited. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno je opisan.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno s jačinom od 500 mg. Za izuzeće od provedbe ispitivanja bioekvivalencije za jačine od 125 mg i 250 mg priloženi su odgovarajući podaci u

skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*).

Proizvodni postupak je standardni postupak proizvodnje tableta i odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti za sve tri jačine lijeka. Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, a postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po 3 serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije svake jačine lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti za po jednu seriju svake jačine lijeka te rezultati ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci, uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

S obzirom da se tablete prije primjene suspendiraju miješanjem u čaši vode ili narančinog ili jabučnog soka (100 do 200 ml) do dobivanja fine suspenzije, proizvođač je ispitao stabilnost pripremljenih suspenzija te je dokazana njihova stabilnost do 24 sata nakon pripreme.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Zilart je generički lijek referentnog lijeka Exjade 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 deferasiroksa, 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, u najvećoj jačini od 500 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Exjade 500 mg dispersible tablets*, nositelja odobrenja Novartis Europharm Limited, s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), bioekvivalencija je provedena s najvećom jačinom lijeka od 500 mg, dok je za jačine od 250 mg i 125 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- linearne farmakokinetike desferasiroksa u rasponu terapijskih doza

- sastava lijeka među jačinama 125 mg, 250 mg i 500 mg koji je kvantitativno proporcionalan
- istog postupka proizvodnje svih jačina
- sličnosti profila oslobađanja djelatne tvari između jačine za koju je dokazana *in vivo* bioekvivalencija i ostalih jačina lijeka.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta za oralnu suspenziju ispitivanog i referentnog lijeka jačine 500 mg natašte, u 40 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 10 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.33, 2.67, 3.0, 3.33, 3.67, 4.0, 4.33, 4.67, 5.0, 5.5, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0 i 60.0 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar deferasiroks. 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.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [µg/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [µg/ml/h]	C <sub>max</sub> µg/ml	t <sub>max</sub> h
Ispitivani lijek	133,148±46,8	137,535±48.3	11,773±3,2	4,33 (1,5-5,5,0)
Referentni lijek	142,471±37,8	146,019±38,4	13,485±4,1	3,84 (1,5-5,0)
*Omjer (90% CI)	91,44 (84,61-98,83)	92,18 (85,36-99,54)	87,73 (80,87-95,19)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	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 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.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) proizvođač je proveo disolucijsko ispitivanje u pH medijima (pH 1.2, 4.5 i 6.8 bez dodatka surfaktanta) kako je propisanom smjernicom za bioekvivalenciju *Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*). Poznato je da djelatna tvar deferasiroks slabo topljiva u medijima pH 1,2 i 4,5 (u ovom slučaju testni lijek nije pokazao nikakvo oslobađanje djelatne tvari iz jačina lijeka 125 mg, 250 mg i 500 mg (0%)). Slijedom navedenog u tim medijima nije potrebno računati faktor sličnosti f<sub>2</sub> između testnog lijeka 500 mg vs. 250 mg i 500 mg vs. 125 mg. Međutim za pH medij 6,8 bilo je potrebno izračunati



faktor sličnosti  $f_2$  između jačina 500 mg vs. 250 mg i 500 mg vs. 125 mg. U svrhu dokaza sličnosti profila oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog lijeka jačina 125 mg i 500 mg, zbog nemogućnosti postizanja *sink* uvjeta ovih jačina, proizvođač je proveo ispitivanje na istoj doznoj razini, između 4x125 mg i 1x500 mg u mediju pH 6,8 bez dodatka surfaktanta, u uvjetima propisanim smjernicom. Provedeno ispitivanje pokazalo je  $f_2$  vrijednost preko 50. Za jačinu od 250 mg faktor  $f_2$  izračunat je na temelju rezultata ispitivanja profila oslobađanja jačina 500 mg vs. 250 mg, čija je vrijednost također bila preko 50.

Na temelju izračuna faktora  $f_2$  zaključeno je kako su profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 125 mg i 500 mg te 250 mg i 500 mg slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 500 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 125 mg i 250 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 Zilart.

## **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 upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za *Deferasirox Pharmascience International Ltd 125 mg/250 mg/500 mg dispersible tablets*, koje je prethodno prihvaćeno.

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

Lijek Zilart odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Exjade 125 mg; 250 mg; 500 mg tablete za oralnu suspenziju čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Zilart tableta za oralnu suspenziju i tableta za oralnu suspenziju referentnog lijeka (na jačini od 500 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta (za jačine od 250 mg i 125 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Zilart 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 Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju 16. svibnja 2018. godine.