

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Zilart 180 mg filmom obložene tablete

Zilart 360 mg filmom obložene tablete

(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 360 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.

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?

Liječenje lijekom Zilart će nadzirati liječnik iskusan u liječenju preopterećenja željezom, uzrokovanog transfuzijama krvi.

Doza lijeka Zilart u svakog bolesnika ovisi o njegovoj tjelesnoj težini.

Uobičajena dnevna doza Zilart filmom obloženih tableta na početku liječenja za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi je 14 mg po kilogramu tjelesne težine. Liječnik može preporučiti višu ili nižu početnu dozu, ovisno o individualnim potrebama bolesnika.

Uobičajena dnevna doza Zilart filmom obloženih tableta na početku liječenja za bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi je 7 mg po kilogramu tjelesne težine.

Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može prilagoditi liječenje višom ili nižom dozom.

Najviša preporučena dnevna doza Zilart filmom obloženih tableta je:

- 28 mg po kilogramu tjelesne težine za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi,
- 14 mg po kilogramu tjelesne težine za odrasle bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi,
- 7 mg po kilogramu tjelesne težine za djecu i adolescente koji ne primaju redovite transfuzije krvi.

Zilart se uzima jednom na dan, svaki dan, približno u isto vrijeme uz malo vode.

Lijek je potrebno uzeti ili na prazan želudac ili uz lagani obrok.

Uzimanje lijeka Zilart svakoga dana u isto vrijeme pomaže bolesniku da se sjeti kada uzeti tablete.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, Zilart filmom obložene tablete mogu se zdrobiti i uzeti posipanjem cijele doze na meku hranu kao što je jogurt ili jabučna kaša (pire od jabuke). Hranu treba odmah i u cijelosti konzumirati, a ne pohraniti za buduću uporabu.

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., 90/14. i 100/18.) 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 'nepridržavanja doziranja i biološkog praćenja' i 'medikacijskih pogrešaka zbog prijelaza s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno', 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).

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 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 15. prosinca 2022. godine. Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Zilart tablete za oralnu suspenziju.

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 siječnju 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Zilart 180 mg filmom obložene tablete
Zilart 360 mg filmom obložene tablete
(deferasiroks)**

Datum: Siječanj 2023.

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 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., dana 15. prosinca 2022. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 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 (≥ 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 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Lijekovi Zilart 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete odobreni su kao proširenje odobrenja prethodno odobrenih lijekova Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Exjade 360 mg filmom obložene tablete, 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 filmom obložene tablete koje sadrže 180 mg ili 360 mg deferasiroksa. Pakirane su u PVC/PVDC/aluminijske blistere, u kutiju.

Jedinično pakiranje sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta. Višestruko pakiranje sadrži 300 (10 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta. Pomoćne tvari u jezgri tablete su polisorbata 80, povidon, krosповidon, bezvodni koloidni silicijev dioksid, talk, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza i natrijev stearilfumarat.

Ovojnica lijeka sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), polidekstrozu, talk, maltodekstrin, srednjelančane trigliceride i boju indigo carmine aluminum lake (E132).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar deferasiroks opisana je u Europskoj farmakopeji.

Deferasiroks je bijeli do žućkasti prašak, vrlo lako topljiv u dimetilsulfoksidu, teško topljiv u bezvodnom etanolu i gotovo netopljiv u vodi i heptanu.

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 više serija 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 48 mjeseci, uz čuvanja na temperaturi ispod 25°C.

II.3 Lijek

Zilart 180 mg filmom obložene tablete su plave, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "180" na jednoj strani, približne duljine 14,2 mm, širine 5,6 mm, debljine 4,2 mm.

Zilart 360 mg filmom obložene tablete su tamno plave, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "360" na jednoj strani, približne duljine 17,3 mm, širine 6,9 mm, debljine 5,4 mm.

Razvoj lijeka rađen je po uzoru na referentni lijek lijeka *Exjade 360mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Novartis Europharm Limited. Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno je opisan.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno s jačinom od 360 mg. Za izuzeće od provedbe ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 180 mg priloženi su odgovarajući podaci u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).

Priloženi su usporedni profili oslobađanja BE serija referentnog i testnog lijeka, u skladu s smjernicom *Guideline on the investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr* (January 2010).

Obzirom na rezultate i vrlo malu topljivost djelatne tvari u medijima bez surfaktanta, profili oslobađanja se mogu smatrati sličnima i bez statističke obrade.

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.

Zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i za lijek u roku valjanosti su jednaki, izuzev granice za gubitak sušenjem i izostavljanja parametra ujednačenost dozirnih jedinica u roku valjanosti.

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 obje jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po 3 serije lijeka najmanje proizvodne veličine za svaku jačinu lijeka u pakiranju predloženom za tržište.

Ispitivanjem u skladu s ICHQ1B potvrđena je fotostabilnost lijeka.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva deferasiroksa su dobro poznata. Budući da je deferasiroks dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

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 dostavljena su izvješća o dva ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, jačini od 360 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Exjade 360 mg film-coated 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 većom jačinom lijeka, dok je za jačinu od 180 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim procesom,
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti,
- sastav obje jačine lijeka je kvantitativno proporcionalan,
- provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari,
- kinetika deferasiroksa je linearna.

1) Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 360 mg natašte, u 36 zdravih muškaraca s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.33, 0.67, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.33, 3.67, 4.00, 4.33, 4.67, 5.00, 5.50, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00, 48.00 i 72.00 sata 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 prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon, deferasiroks, N=33):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [μ g/ml/h]	AUC _{0-∞} [μ g/ml/h]	C _{max} [μ g/ml]	t _{max} [h]
Test	187,641 \pm 68,7126	190,944 \pm 69,0861	18,402 \pm 4,9398	3,670 (1,33 – 4,67)
Referent	172,398 \pm 57,9959	175,225 \pm 58,1692	16,285 \pm 4,1311	3,000 (1,33 – 6,00)
Omjer (90% CI)*	107,93% 103,30% - 112,76%	/	112,69% 107,17% – 118,51%	/
CV%	10,51%		12,09%	
AUC ₀₋₇₂ Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72 sata.				
AUC _{0-∞} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.				
C _{max} Vršna koncentracija analita u plazmi.				
t _{max} Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.				
* ln-transformirane vrijednosti				

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-72} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za deferasiroks nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

2) Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 360 mg primijenjenog nakon laganog obroka, u 36 zdravih muškaraca s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0.33, 0.67, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.33, 3.67, 4.00, 4.33, 4.67, 5.00, 5.50, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00, 48.00 i 72.00 sata 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 prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon, deferasiroks, N=33):

Tretman	AUC_{0-72} [μ g/ml/h]	$AUC_{0-\infty}$ [μ g/ml/h]	C_{max} [μ g/ml]	t_{max} [h]
Test	183,693 \pm 67,2024	188,709 \pm 68,3206	18,469 \pm 4,6778	4,330 (2,33 – 7,00)
Referent	179,147 \pm 59,0904	182,847 \pm 60,1057	19,569 \pm 4,8659	4,330 (3,33 – 6,00)
Omjer (90% CI)*	101,35% 97,35% - 105,51%	/	94,35% 89,70% – 99,24%	/
CV%	9,65%		12,14%	
<p>AUC_{0-72} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu 72 sata.</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.</p> <p>C_{max} Vršna koncentracija analita u plazmi.</p> <p>t_{max} Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.</p>				
* ln-transformirane vrijednosti				

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-72} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za deferasiroks nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima uz hranu (lagani obrok).

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) proizvođač je podnositelj zahtjeva je dostavio usporedne profile oslobađanja između jačina 180 mg i 360 mg (bio-

serija) provedenog u uvjetima koji su u skladu sa smjernicom “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).

Prema dobivenim rezultatima očito je slabo otpuštanje deferasiroksa, no unatoč tome profili oslobađanja jačine za koju je zatražen *biowaiver* (180 mg) i one na kojoj je provedeno ispitivanje bioekvivalencije (360 mg) pokazuju sličnost kroz matematički izračun f_2 .

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 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 Zilart odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Exjade 360 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijekove Zilart 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („line extension“) lijekova Zilart 125 mg tablete za oralnu suspenziju, Zilart 250 mg tablete za oralnu suspenziju i Zilart 500 mg tablete za oralnu suspenziju istog nositelja odobrenja.

Riječ je o novom farmaceutskom obliku i novim jačinama lijeka.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Zilart tableta i tableta referentnog lijeka (na jačini od 360 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta (za jačinu od 180 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 180 mg filmom obložene tablete i Zilart 360 mg filmom obložene tablete 15. prosinca 2022. godine.