

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Elunari 0,5 mg tablete

Elunari 2 mg tablete

(klonazepam)

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

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

Što je Elunari i za što se koristi?

Elunari je generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku Rivotril 0,5 mg tablete i Rivotril 2 mg 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.

Elunari se koristi za liječenje epilepsije u dojenčadi, djece i odraslih, pri čemu smanjuje broj konvulzija (napadaja) te će eventualne konvulzije biti manje ozbiljne, a uglavnom se koristi kao dodatni lijek ili ako se napadaji ponavljaju unatoč liječenju drugim lijekovima.

Kako djeluje Elunari?

Elunari sadrži djelatnu tvar klonazepam, koja se ubraja u skupinu lijekova koji se nazivaju benzodiazepini. Benzodiazepini pokazuju antikonvulzivni (sprječavaju ili smanjuju napadaje), sedacijski (djeluju umirujuće), miorelaksacijski (opuštaju mišiće) i anksiolitički učinak (smanjuju tjeskobu).

Kako se primjenjuje Elunari?

Elunari su tablete te se uzimaju kroz usta. Liječnik odlučuje o potrebnoj dozi lijeka, za početak se koristi mala doza lijeka Elunari koja se postupno povećava tijekom nekoliko tjedana dok se ne pronađe odgovarajuća doza. Uobičajena početna doza je 1,5 mg dnevno ili manje te se doza postupno povećava (obično do doze između 3 i 6 mg dnevno).

Elunari tablete od 0,5 mg mogu se podijeliti na polovice radi lakše primjene, a Elunari tablete od 2 mg se mogu podijeliti na polovice ili četvrtine radi lakše primjene.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Elunari?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Elunari?

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

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

Na koji način je lijek Elunari odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Elunari odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Rivotril. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Elunari veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Elunari?

Kako bi se osiguralo da se Elunari 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, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici 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 Elunari

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Elunari 0,5 mg tablete i Elunari 2 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. srpnja 2025. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Elunari, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u rujnu 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Elunari 0,5 mg tablete

Elunari 2 mg tablete

(klonazepam)

Datum: Rujan 2025.

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 Elunari 0,5 mg tablete i Elunari 2 mg tablete, nositelja odobrenja Propharma d.o.o., dana 31. srpnja 2025. godine.

Elunari je, prvenstveno kao dodatni lijek ili u refraktornim slučajevima, indiciran za liječenje većine kliničkih oblika epilepsije, uključujući atipični apsans; Lennox-Gastaut sindrom; miokloničke napadaje i atoničke napadaje. Za liječenje infantilnih spazama (uključujući Westov sindrom) i toničko-kloničkih napadaja indiciran je samo kao dodatni lijek ili u refraktornim slučajevima.

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

Djelatna tvar u ovom lijeku je klonazepam. Klonazepam pokazuje farmakološka svojstva zajednička svim benzodiazepinima, a obuhvaćaju antikonvulzivni, sedacijski, miorelaksacijski i anksiolitički učinak. Učinci benzodiazepina na središnji živčani sustav posredovani su pojačanjem neuroprijenosa putem gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) na inhibicijskim sinapsama. U prisutnosti benzodiazepina, afinitet GABA receptora za neuroprijenosnik pojačan je zbog pozitivne alosteričke modulacije koja pojačava djelovanje otpuštenog neuroprijenosnika GABA na postsinaptički transmembranski protok kloridnih iona.

Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama i elektroencefalografijom u ljudi pokazali su da klonazepam brzo potiskuje brojne vrste paroksizmalnih aktivnosti, uključujući izbijanja u šiljcima i valovima u apsans (*petit mal*) napadajima, spora i generalizirana izbijanja u šiljcima i valovima, šiljke u temporalnim ili drugim lokacijama te nepravilne šiljke i valove.

Generalizirane nepravilnosti EEG-a brže se suzbijaju klonazepamom od fokalnih, poput fokalnih šiljaka. Klonazepam dobro djeluje na generalizirane i fokalne epilepsije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Elunari 0,5 mg tablete i Elunari 2 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 su predmetni lijekovi generički lijekovi referentnog lijeka Rivotril 0,5 mg tablete i Rivotril 2 mg tablete, nositelja odobrenja Cheplapharm Arzneimittel GmbH koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 2003. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Elunari 0,5 mg tableta sadrži 0,5 mg klonazepama, a jedna Elunari 2 mg tableta sadrži 2 mg klonazepama.

Obje jačine dolaze u pakiranju od 14, 20, 30, 50, 60 ili 100 tableta u PVC/PVdC//Al blisteru, u kartonskoj kutiji.

Pomoćne tvari u tableti su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza tip 102, prethodno geliran kukuruzni škrob i magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar klonazepam opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.

Klonazepam je blago žućkasti, kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, teško topljiv u etanolu (96-postotnom) i metanolu.

Za djelatnu tvar klonazepam 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 Ovjernicu te je dodatno odgovarajuće opisan postupak mikronizacije na mjestu proizvodnje djelatne tvari.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za klonazepam i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je proizvođač lijeka u zahtjev kakvoće za klonazepam uvrstio ispitivanje veličine čestica mikroniziranog klonazepama.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za više serija klonazepama. Svi dobiveni rezultati su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće i međusobno su usporedivi.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi period retestiranja mikronizirane djelatne tvari od 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti klonazepama, te je na temelju rezultata propisan uvjet čuvanja djelatne tvari u dobro zatvorenom spremniku, zaštićeno od svjetla.

II.3 Lijek

Elunari 0,5 mg tablete su bijele ili gotovo bijele, duguljaste, ravne tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Veličina tablete je 9 mm x 4,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Elunari 2 mg tablete su bijele ili gotovo bijele, okrugle, ravne tablete, s križnim razdjelnim urezom na jednoj strani. Promjer tablete je 7 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze ili četvrtine doze.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti robustan, stabilan, siguran i učinkovit lijek s *in vitro* i *in vivo* karakteristikama usporedivim s referentnim lijekom Rivotril tabletama od 2 mg. Razvoj formulacije lijeka Elunari odgovarajuće je opisan. Nakon odabira sastava lijeka, odabran je odgovarajući proizvodni postupak uz procjenu utjecaja fizikalno-kemijskih

parametara djelatne tvari te kvalitativnog i kvantitativnog sastava pomoćnih tvari, na kritične parametre kakvoće lijeka (CQA).

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je s tabletama jačine 2 mg u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka Rivotril. Za jačinu od 0,5 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari između jačina 2 mg i 0,5 mg u tri fiziološka medija i u QC mediju. Priloženi usporedni profili oslobađanja ispitivanog i referentnog lijeka te bioserije jačine 2 mg i jačine 0,5 mg potvrđeni su kao slični čime je pokazana farmaceutska ekvivalencija ispitivanog i referentnog lijeka te opravdanost izuzeća ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 0,5 mg.

Za proizvodnju tableta koristi se metoda direktnog komprimiranja te je proizvodni postupak odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti, zasebno za svaku jačinu lijeka te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik.

Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.

Priloženi su rezultati ispitivanja prema predloženom zahtjevu kakvoće za po tri serije lijeka svake jačine tableta. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće i međusobno usporedivi.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz uvjet čuvanja na temperaturi ispod 25 °C. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti na po jednoj seriji svake jačine tableta u skladu s ICH Q1B smjernicom. Rezultati pokazuju da je lijek osjetljiv na svjetlo te je propisan uvjet čuvanja: Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dodatno su provedena ispitivanja prelamanja tableta, obzirom da razdjelna crta na tabletama jačine 0,5 mg služi da se tablete mogu razdijeliti na jednake doze, a križna razdjelna crta na tabletama jačine 2 mg da se mogu razdijeliti na jednake doze ili četvrtine doze. Rezultati ispitivanja provedeni su u skladu s Ph. Eur. i potvrđuju odgovarajuće rezultate prelamanja tableta što je navedeno i u tekstovima sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva klonazepam su dobro poznata. Budući da je klonazepam dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička 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 priložio je obrazloženje u kojem na temelju izračuna prilagođene PEC_{SW} , odnosno F_{pen} , prema potrošnji klonazepam, zaključuje kako se ne očekuje povećanje izloženosti okoliša klonazepamu.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Elunari 2 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Rivotril 2 mg tablete nositelja odobrenja Cheplapharm Arzneimittel GmbH s njemačkog tržišta u zdravih ispitanika u uvjetima natašte. S obzirom da prema SmPC-u referentnog lijeka nije definirano uzimanje uz hranu ili natašte, ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte je u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (engl. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/ 1401/98 Rev.1/Corr***).

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije, bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 2 mg, dok je za jačinu lijeka od 0,5 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*). Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije za jačinu 0,5 mg je osnovan uzimajući u obzir jednak kvalitativni i kvantitativni sastav koji udovoljava uvjetu smjernice za bioekvivalenciju (proporcionalan je, osim u količini mikrokristalinične celuloze tipa 102 čija količina je izmijenjena za razliku u količini aktivne tvari između dviju jačina predmetnog lijeka). Također, obje jačine su proizvedene jednakim proizvodnim postupkom te je farmakokinetika klonazepamama linearna. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između jačina 2 mg i 0,50 mg (bio-serija), kao i bio-serije ispitivanog i referentnog lijeka. Usporedni profili oslobađanja bio-serije ispitivanog i referentnog lijeka u tri medija i QC mediju pokazali su sličnost temeljem izračuna faktora sličnosti ($f_2 > 50$) osim u 0,1 M HCl gdje nije napravljen izračun f_2 zbog razgradnje aktivne tvari te posljedičnih neodgovarajućih profila oslobađanja, što je vidljivo i u disolucijskim profilima referentnog lijeka u mediju 0,1 M HCl. Također, sličnost profila oslobađanja lijeka jačina 2 mg i 0,5 mg potvrđena je izračunom faktora sličnosti f_2 osim u 0,1 M HCl. Zaključno je zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 2 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 0,5 mg.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima bez hrane između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 2 mg s periodom ispiranja (*wash-out*) od 24 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 30 zdravih ispitanika, a ispitivanje je završilo 27 ispitanika koji su uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar klonazepam. Tijekom ispitivanja nije bilo kritičnih devijacija koje bi utjecale na ishode ispitivanja. Analitička metoda odgovarajuće je validirana sukladno smjernici „*Guideline on a bioanalytical method validation ICH guideline M10 on a bioanalytical method validation and study sample analysis EMEA/CHMP/ICH/172948/2019*”. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, 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 lijeak	315,759 ± 57,115	n/a	9,335 ± 2,089	3,00 (0,67 – 6,00)
Referentni lijeak	318,370 ± 60,128	n/a	9,697 ± 2,173	2,00 (1,00 – 16,00)
*Omjer (90 % CI)	98,97 (96,28 – 101,74)	n/a	96,18 (90,68 – 102,00)	n/a
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

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za klonazepam 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.

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 Elunari.

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 provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, a koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Elunari 0,5 mg tablete i Elunari 2 mg tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka Rivotril 0,5 mg tablete i Rivotril 2 mg tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Elunari i referentnog lijeka jačine 2 mg te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 0,5 mg i 2 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Elunari 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 Elunari 0,5 mg tablete i Elunari 2 mg tablete dana 31. srpnja 2025. godine.