

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

RojazolDerm 20 mg/g krema (mikonazolnitrat)

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

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

Što je RojazolDerm i za što se koristi?

RojazolDerm je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar mikonazolnitrat dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

RojazolDerm se koristi u liječenju infekcija kože uzrokovanih gljivicama. Infekcije mogu zahvatiti sljedeća područja:

- šake i stopala (uključujući „atletsko stopalo“)
- trup i prepone (uključujući površinu kože oko spolnih organa)
- uške i tjeme.

Kako djeluje RojazolDerm?

RojazolDerm pripada skupini lijekova koji se nazivaju antimikotici. Djeluje tako da uništava gljivice.

Kako se primjenjuje RojazolDerm?

RojazolDerm je krema namijenjena samo za vanjsku uporabu na koži. Krema ne smije doći u dodir s očima.

Oboljelu površinu kože je potrebno oprati i temeljito osušiti. Kod infekcije kože tanki sloj kreme potrebno je lagano utrljati na oboljelo mjesto dvaput na dan.

Liječenje treba trajati 2 do 6 tjedana, ovisno o mjestu i jačini promjena na koži, a prema preporukama liječnika. Kako bi se spriječila ponovna infekcija, liječenje se mora nastaviti još najmanje tjedan dana nakon nestanka svih simptoma i znakova bolesti.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene i trajanju liječenja pacijenti trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka RojazolDerm?

Budući da je mikonazolnitrat dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba u liječenju infekcija kože uzrokovanih gljivicama je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

učinkovitost i sigurnost primjene mikonazolnitrata u liječenju infekcija kože uzrokovanih gljivicama.

Koje su moguće nuspojave RojazolDerma?

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

U slučaju sljedećih nuspojava potrebno je prekinuti primjenu lijeka i odmah zatražiti hitnu medicinsku pomoć:

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- teške alergijske reakcije (s oteklinom lica, usana, jezika ili ždrijela, omaglicom, proširenim svrbežom, piskanjem i poteškoćama disanja).

U slučaju sljedećih nuspojava potrebno je prekinuti primjenu lijeka i obratiti se liječniku:

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje 1 na 10 000 osoba):

- alergijske reakcije (poput kožnog osipa, svrbeža, koprivnjače, otekline, crvenila i osjećaja pečenja).

U slučaju sljedećih nuspojava potrebno je prekinuti primjenu lijeka:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- reakcije na mjestu primjene (poput nadraženosti).

Na koji način je RojazolDerm odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više nekliničkih i kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže mikonazolnitrat u oblicima namijenjenim za primjenu na kožu u liječenju gljivičnih infekcija kože.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek RojazolDerm odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je HALMED zaključio da je korist primjene lijeka RojazolDerm 20 mg/g krema 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 RojazolDerma?

Kako bi se osiguralo da se RojazolDerm koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za RojazolDerm, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o RojazolDermu

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka RojazolDerm 20 mg/g krema u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. studenog 2015. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom RojazolDerm, 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 2016.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**RojazolDerm 20 mg/g krema
(mikonazolnitrat)**

Datum: Svibanj 2016.

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 RojazolDerm 20 mg/g krema, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 30. studenog 2015. godine.

Ovaj lijek indiciran je za topikalno liječenje gljivičnih infekcija kože. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u RojazolDerm kremi je mikonazolnitrat. Mikonazolnitrat je imidazolski antimikotik koji djeluje interferiranjem s propusnošću stanične membrane gljivice. Posjeduje široki spektar antimikotičkog djelovanja (dermatofiti, kvasnice) te pokazuje antimikrobni učinak na neke Gram pozitivne bakterije (stafilokoke i streptokoke).

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka RojazolDerm 20 mg/g krema dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.). Lijek RojazolDerm 20 mg/g krema odobren je kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Rojazol 20 mg/g krema istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

RojazolDerm je krema koja sadrži 20 mg mikonazolnitrata po gramu kreme, pakirana u aluminijskoj tubi s plastičnim zatvaračem. Tuba s 20 g kreme pakirana je u kartonsku kutiju. Pomoćne tvari u kremi su glicerilstearat i polietilenglikol[100]stearat, cetilni i steartilni alcohol, tekući parafin, benzoatna kiselina (E210), pročišćena voda, natrijev hidroksid.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar mikonazolnitrat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Mikonazolnitrat je bijeli ili gotovo bijeli prašak, vrlo teško topljiv u vodi, umjereno topljiv u metanolu, a teško topljiv u 96%-tnom etanolu.

Za djelatnu tvar 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 mikonazolnitrat je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje te dodatno zahtjev za veličinu čestica i mikrobiološku čistoću.

Dodatno su dostavljeni rezultati ispitivanja stabilnosti mikonazolnitrata na temelju kojih je prihvaćen predloženi period retestiranja djelatne tvari od 5 godina, uz čuvanje u čvrsto zatvorenom spremniku na sobnoj temperaturi.

II.3 Lijek

RojazolDerm 20 mg/g krema je bijela homogena krema.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti formulaciju mikonazolnitrata u obliku kreme s 2% mikonazola. Opisan je razvoj formulacije i obrazložen odabir pomoćnih tvari.

Proizvodni postupak je standardni postupak proizvodnje kreme, adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik te je zahtjev kakvoće lijeka ocijenjen odgovarajućim. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za proizvodne serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o ispitivanju stabilnosti lijeka. Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na proizvodnim serijama lijeka u pakiranju od 30 g. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

RojazolDerm je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe; neklinička dokumentacija za ovo odobrenje temelji se na literaturnim podacima. Djelatna tvar mikonazolnitrat je dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

III.2 Farmakologija

Djelatna tvar mikonazol strukturno pripada skupini imidazola.

Mikonazol ometa gljivični citokrom P450 te tako inhibira korak demetilacije u sintezi ergosterola, koji je bitan za izgradnju stanične membrane gljivica što dovodi do njenog oštećenja, promjene permeabilnosti membrane i gubitka intracelularnog sadržaja (aminokiselina, proteina, anorganskih kationa). Na taj način ostvaruje fungistatsku i fungicidnu aktivnost.

Mikonazol pokazuje i antimikrobni učinak na neke Gram pozitivne bakterije (stafilokoke i streptokoke).

III.3 Farmakokinetika

Mikonazol se nakon topikalne primjene apsorbira oko 1%, a vezanje mikonazola na proteine plazme iznosi oko 88% za albumine i 10% za eritrocite. Najvećim dijelom se eliminira putem jetrenog metabolizma, a manje od 1% apsorbirane doze se izluči nepromijenjeno u urinu.

Mikonazol je inhibitor enzima CYP3A4 i CYP2C9.

III.4 Toksikologija

Mikonazol se nalazi u dugotrajnoj medicinskoj primjeni u svijetu, Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj i toksikološka svojstva mikonazola su dobro poznata. Dostavljene su odgovarajuće literaturne reference i pregled toksikoloških svojstava od strane stručnjaka.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljeno je odgovarajuće obrazloženje za ERA-u, lijek sadrži djelatnu tvar provjerene medicinske uporabe u Republici Hrvatskoj te se ne očekuje povećanje opterećenja za okoliš.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Priloženi neklinički literaturni podaci su zadovoljavajući, te nije bilo potrebe za novim nekliničkim podacima o toksikologiji.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Radi se o lijeku provjerene medicinske primjene te nisu provedena klinička ispitivanja s ovim lijekom. Umjesto kliničkih ispitivanja priloženi su literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

IV.2 Farmakokinetika

Dostavljeni su literaturni podaci za farmakokinetiku mikonazola. Sistemska apsorpcija nakon primjene na kožu iznosi manje od 1%. Vezanje mikonazola za proteine plazme iznosi oko 88% za albumin i 10% za eritrocite. Pravidni volumen distribucije je 1400 l kod zdravih osoba, a kod oštećenja funkcije bubrega vrijednost može pasti i do 800 l. Farmakokinetika mikonazola u ljudi odgovara farmakokinetici tri odjeljka, a poluvijek iznosi 0,4, 2,1 odnosno

24,1 sati. Izlučivanje mikonazola nakon peroralne primjene u ljudi je putem fecesa (do 50% oralne doze, kao nepromijenjena tvar) i urina (do 20% oralne doze, u obliku inaktivnih metabolita). Manje od 1% apsorbirane doze se izluči nepromijenjeno u urin. Mikonazol se u znatnom opsegu metabolizira, većinom putem enzima CYP3A4. Dva su glavna puta metabolizma O-dealkilacija i N-dealkilacija.

IV.3 Farmakodinamika

Dostavljeni su literaturni podaci nekliničkih ispitivanja mehanizma djelovanja mikonazola. Mikonazol ometa gljivični citokrom P450 te tako inhibira korak demetilacije u sintezi ergosterola, koji je bitan za izgradnju stanične membrane gljivica što dovodi do njenog oštećenja, promjene permeabilnosti membrane i gubitka intracelularnog sadržaja (aminokiselina, proteina, anorganskih kationa). Na taj način ostvaruje fungistatsku i fungicidnu aktivnost. Također ometa sintezu triglicerida i masnih kiselina i povećava količinu reaktivnih oblika kisika inhibirajući enzime oksidacije i peroksidacije.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dostavljeni su literaturni podaci koji podupiru provjerenu medicinsku uporabu mikonazolnitrata u obliku kreme u liječenju gljivičnih infekcija kože.

IV.5 Klinička sigurnost

Dostavljeni su literaturni podaci i PSUR (eng. *Periodic Safety Update Report*) za prethodno registrirano veće pakiranje lijeka Rojazol kreme (30 g) koji podupiru kliničku sigurnost za primjenu lijeka RojazolDerm kreme u manjem pakiranju (20 g).

Priloženi su podaci o interakciji s oralnim antikoagulansima i mogućem povećanju INR-a. Značajna interakcija s oralnim antikoagulansima (varfarin, fenprokumon i acenokumarol) uz povećanje INR-a prijavljena je za djelatnu tvar mikonazol (drugih proizvođača) u farmaceutskom obliku krema, odnosno vagitoriji i to su bile jedine ozbiljne nuspojave.

Dostavljeni podaci potkrjepljuju sigurnost primjene lijeka u predloženim indikacijama.

IV.6 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.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek RojazolDerm.

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

za Rojazol 20 mg/g oralni gel i Rojazol 20 mg/g krema koji su prihvaćeni od strane HALMED-a.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek RojazolDerm odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene mikonazolnitrata u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka RojazolDerm 20 mg/g krema 30. studenog 2015. godine.