

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta (zolmitriptan)

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

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

Što je Zelmykra i za što se koristi?

Zelmykra je generički lijek. To znači da je Zelmykra esencijalno sličan referentnom lijeku Zomig Rapimelt 2,5 mg raspadljive tablete za usta 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.

Zelmykra se koristi za liječenje migrenske glavobolje.

Lijek Zelmykra je učinkovit samo ako se primjeni nakon što je migrenski napadaj započeo. Neće spriječiti buduće napadaje.

Kako djeluje Zelmykra?

Zelmykra sadrži djelatnu tvar zolmitriptan. Ista pripada skupini lijekova koji se zovu triptani. Simptomi migrene mogu biti uzrokovani širenjem krvnih žila u glavi. Smatra se da Zelmykra smanjuje širenje tih krvnih žila što pomaže u otklanjanju glavobolje i drugih simptoma migrenskog napadaja, kao što su osjećaj bolesti ili sama bolest (mučnina ili povraćanje) te osjetljivost na svjetlost i zvuk.

Kako se primjenjuje Zelmykra?

Zelmykra su raspadljive tablete za usta, a uzimaju se čim započne migrenska glavobolja. Tablete se mogu uzeti i tijekom napadaja.

Uobičajena doza je jedna raspadljiva tableta za usta od 2,5 mg.

Blister treba otvoriti kako je to prikazano na foliji. Tablete se ne trebaju gurati kroz foliju.

Tabletu je potrebno staviti na jezik gdje će se otopiti, te ju progutajte sa slinom. Nije potrebno koristiti vodu kako bi se progutale tablete.

Drugu dozu moguće je primijeniti ukoliko je migrena i nakon dva sata od uzimanja prve doze još uvijek prisutna te ako se ponovi unutar 24 sata.

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 Zelmykra?

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

Koje su moguće nuspojave lijeka Zelmykra?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Zelmykra odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Zelmykra odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Zomig Rapimelt. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Zelmykra veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Zelmykra?

Kako bi se osiguralo da se Zelmykra 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 Zelmykra, 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 Zelmykra

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. ožujka 2026. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Zelmykra, 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 travnju 2026.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta
(zolmitriptan)**

Datum: Travanj 2026.

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 Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 17. ožujka 2026. godine.

Lijek Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta indiciran je za akutno liječenje migrene s aurom ili bez nje.

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

Zolmitriptan je selektivni agonist 5HT_{1B/1D} receptora i dokazano posreduje u vaskularnoj kontrakciji. Zolmitriptan ima visoki afinitet prema humanim rekombinantnim 5HT_{1B} i 5HT_{1D} receptorima i skromni afinitet prema 5HT_{1A} receptorima. Zolmitriptan nema značajnijeg afiniteta ni farmakološkog učinka na druge podtipove 5HT receptora (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) ili na adrenergične, histaminske, muskarinske ili dopaminergične receptore.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Zomig Rapimelt 2,5 mg raspadljive tablete za usta, nositelja odobrenja Grünenthal GmbH, odobrenog prvi put 1999. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Zelmykra 2,5 mg raspadljiva tableta za usta sadržava 2,5 mg zolmitriptana.

Tablete su pakirane u blister s jediničnom dozom s aluminijskom folijom koja se odljepljuje. Kartonska kutija sadrži 6 tableta.

Pomoćne tvari u tableti su manitol (E421); celuloza, mikrokristalična; krospovidon Tip A; aspartam (E951); silicijev dioksid, bezvodni, koloidni; talk; magnezijev stearat; okus paprene metvice (sadrži ulje paprene metvice, arapsku gumu, trans-anetol, ulje limuna bez terpena, citral, linalol, alfa-terpineol, linalil acetat, geranil acetat, dl-alfa-tokoferol).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar zolmitriptan opisana je u Europskoj farmakopeji.

Zolmitriptan je bijeli do gotovo bijeli prašak, ne-higroskopian, topljiv u metanolu, umjereno topljiv u acetonu, vrlo teško topljiv u vodi. Zolmitriptan ima jedan kiralni centar (ima S-konfiguraciju) te pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar zolmitriptan korištena je ASMF (engl. *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 djelatnu tvar zolmitriptan je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Priložen je analitički propis proizvođača lijeka s opisima metoda analize. Za metode u skladu s Ph. Eur. validacijska izvješća nisu priložena, dok su za sve interno propisane metode analize priložena odgovarajuća validacijska izvješća proizvođača lijeka.

Certifikati analize dostavljeni su za jednu seriju djelatne tvari i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 48 mjeseci za nemikroniziranu djelatnu tvar. Proizvođač lijeka potvrdio je da ispituje kakvoću djelatne tvari neposredno prije proizvodnje lijeka.

II.3 Lijek

Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta su bijele do gotovo bijele, okrugle raspadljive tablete za usta, promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom „F7“ na jednoj strani.

Formulacija lijeka Zelmykra razvijena je po uzoru na referentni lijek *Zomig Flas 2.5 mg; 5 mg Orodispersible Tablets*. Lijek je razvijen u 2 jačine (2,5 mg i 5 mg) ali je za Hrvatsku prijavljena samo jačina od 2,5 mg. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini lijeka od 5 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Za jačinu lijeka od 2,5 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije, na temelju sličnosti profila oslobađanja testnog lijeka jačine 5 mg i 2,5 mg.

Postupak proizvodnje lijeka je jednostavan postupak proizvodnje tableta. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti, koji propisuju iste parametre ispitivanja. Zahtjevom kakvoće popisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s ICH Q6A.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za više serija jačine lijeka od 2,5 mg i 5 mg. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri validacijske serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

Zelmykra je generički lijek referentnog lijeka Zomig Rapimelt te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljena je Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (ERA) u kojoj je podnositelj dostavio potrošnju zolmitriptana preuzetu iz HALMED-ovih izvješća o potrošnji lijekova, prilagodio Fpen vrijednost prema potrošnji i izračunao PEC_{sw} vrijednost. PEC_{sw} izračunata temeljem potrošnje zolmitriptana u Hrvatskoj u razdoblju 2019.-2023. godine iznosi 0,0002 µg/L što je ispod granice za ispitivanja faze II. Eksperimentalno određeni log K_{ow} (u rasponu pH vrijednosti 5-7) iznosi -1,2 – 0,835, po čemu se zaključuje kako zolmitriptan nije PBT supstanca.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka jačine 5 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zomig Flas 5 mg Orodispersible Tablets*, s tržišta Šanjske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za jačinu lijeka od 2,5 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom od 5 mg u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 15 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 40 zdravih odraslih muškarca azijskog porijekla. 38 ispitanika završilo je ispitivanje te su bili uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 24 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar zolmitriptan i njegov aktivni metabolit N-desmetilzolmitriptan.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. 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 za zolmitriptan (N=38)

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	63,65 $\pm$ 19,03	65,05 $\pm$ 19,41	10,89 $\pm$ 3,47	2,33 (0,50 – 6,00)
Referentni lijek	62,47 $\pm$ 21,77	64,30 $\pm$ 21,62	10,55 $\pm$ 4,20	2,17 (0,50 – 5,00)
*Omjer (90% CI)	102,28% (95,06 – 110,04%)	101,19% (94,16 – 108,74%)	104,04% (95,46 – 113,40%)	
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

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ median, raspon za N-desmetilzolmitriptan (N=38)

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	35,01 $\pm$ 6,91	36,31 $\pm$ 7,03	5,44 $\pm$ 1,23	2,84 (1,33 – 6,00)
Referentni lijek	35,48 $\pm$ 8,84	35,78 $\pm$ 8,82	5,42 $\pm$ 1,86	3,25 (0,75 – 6,00)
*Omjer (90% CI)	102,42% (97,68 – 107,39%)	102,15% (97,67 – 106,83%)	102,53% (95,98 – 109,53%)	

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-∞}, AUC_{0-t} i C_{max} ispitivanog i referentnog lijeka za zolmitriptan i N-desmetilzolmitriptan ulazi u predefinirani 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 lijek jačine 5 mg i referentni lijek *Zomig Flas® 5 mg Orodispersible Tablets* bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 2,5 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 2,5 mg i bio-serije ovog lijeka jačine 5 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu s regulatornim standardima te su prihvatljivi. Rezultati ispitivanja u sva tri medija smatraju se prihvatljivima. Time je dokazana sličnost u oslobađanju zolmitriptana između dvije jačine predmetnog lijeka, na temelju čega se zahtjev za *biowaiver*-om smatra opravdanim i prihvatljivim.

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 Zelmykra.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Zelmykra odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Zomig Rapimelt 2,5 mg raspadljive tablete za usta čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Zelmykra i referentnog lijeka (jačine 5 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 2,5 mg i 5 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Zelmykra 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 Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta 17. ožujka 2026. godine.