

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Bilergin
20 mg tabletta
(bilasztin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.

Kelt: 2021.11.10.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Bilergin alkalmazása előtt	5
Hogyan kell alkalmazni a Bilergin-t?	6
Lehetséges mellékhatások	7
Hogyan kell a Bilergin-t tárolni?	8
Tudományos összefoglaló	9
I. BEVEZETÉS.....	10
II. MINŐSÉGI szempontok	11
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyagok - bilasztin.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK.....	14
III.1 Bevezetés.....	14
III.2 Farmakológia.....	14
III.3 Farmakokinetika.....	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai Szempontok.....	16
IV.1 Bevezetés.....	16
IV.2 Farmakokinetika.....	16
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	18
IV.6 Farmakovigilancia	18
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv.....	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	19
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT.....	20

V.1	Összefoglalás.....	20
V.2	Osztályozás.....	20
V.3	Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	20
VI.	Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	21

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Bilergin 20 mg tableta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

Hatóanyaga: bilasztin. A gyógyszer 20 mg bilasztint tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, "A" típusú karboxilkeményítő-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (növényi eredetű).

Fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán B20 felirattal és bemetszéssel ellátott tableta. A tablettán levő bemetszés csak a széttörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A 20 mg bilasztint tartalmazó gyógyszerkészítmény alumínium/poliamid-alumínium-PVC buboréksomagolásban vagy alumínium/PVC-PE-PVDC(90) buboréksomagolásban a beteg tájékoztatóval együtt kerül a dobozba. 30 db tableta dobozonként.

A Bilergin bilasztin hatóanyagot tartalmaz, amely egy nem-szedatív, tartós hatású antihisztamin. Egyszeri dózisa 24 órán át gátolja a hisztamin által kiváltott allergiás bőrreakciót.

A Bilergin csillapítja a szénanátha tüneteit (tüsszögés, orrfolyás és viszketés, orrdugulás, valamint szemvörösség és könnyezés) és az allergiás rinitisz egyéb formáit. A készítmény alkalmazható viszkető bőrkiütések (csalánkiütések, urtikária) kezelésére is.

A készítmény terápiás javallata:

Allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelése felnőttek és serdülők (12 évesek és 12 éven felüliek) számára.

A magas hatóanyagtartalom miatt ez a készítmény 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Tudnivalók a Bilergin alkalmazása előtt

Ne szedje a Bilergint, aki allergiás a bilasztinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bilergin alkalmazása előtt a beteg beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodása van, és ráadásul egyidejűleg egyéb gyógyszereket is szed.

Az előírt adagot nem szabad túllépni. Ha a beteg tünetei változatlanul fennállnak, forduljon mihamarabb a kezelőorvosához.

Gyermekek

A magas hatóanyagtartalom miatt ez a készítmény 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. **Ne adja ezt a gyógyszert 12 éven aluli gyermeknek.**

Egyéb gyógyszerek és a Bilergin

Mivel egyes készítmények kölcsönhatásba léphetnek egymással, ezért a betegnek feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen az alábbi gyógyszerek alkalmazása esetén indokolt, hogy a beteg konzultáljon orvosával:

- ketokonazol (gombaellenes gyógyszer)
- eritromicin (egy antibiotikum)
- diltiazem (szívtáji szorító fájdalom, azaz angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- ciklosporin (az immunrendszer aktivitásának csökkentésére szolgáló gyógyszer, melyet az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére, vagy bizonyos autoimmun illetve allergiás betegségek (mint pl. a pszoriázis, atópiás bőrgyulladás, azaz dermatitisz vagy reumás ízületi gyulladás, azaz reumatoid artritisz) aktivitásának csökkentésére alkalmazható)
- ritonavir (szerzett immunhiányos állapot, azaz AIDS kezelést szolgáló gyógyszer)
- rifampicin (egy antibiotikum).

A Bilergin egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A tablettákat **nem szabad étkezés közben vagy grapefruitlével vagy más gyümölcslével** bevenni, mert ez csökkenti a bilasztin hatását. Ennek elkerülése a következőképpen történhet: A beteg a tabletta bevétele után várjon egy órát, mielőtt enne, vagy gyümölcslevet inná **vagy** étkezés vagy gyümölcsfogyasztás után várjon két órát, mielőtt bevenné a tablettát.

A bilasztin az ajánlott adagban (20 mg) nem fokozza az alkohol által okozott álmosságot.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a bilasztin terhes nőknél és szoptatás alatt történő alkalmazásáról, valamint a termékenységre gyakorolt hatásáról. Aki terhes vagy szoptat, illetve, fennáll esetében a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Felnőtteknél történő alkalmazása során bebizonyosodott, hogy 20 mg bilasztin nem befolyásolja a gépjárművezetési képességet. Azonban a gyógyszerre adott válasz minden beteg esetében különböző lehet. Ezért meg kell győződnie arról, hogy ez a gyógyszer hogyan befolyásolja Önt, mielőtt járművet vezetne vagy gépet üzemeltetne.

A Bilergin nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Hogyan kell alkalmazni a Bilergin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek, - beleértve az időskorúakat, és a 12 éves vagy ennél idősebb serdülőkorúakat is - 1 tabletta (20 mg bilasztin) naponta.

- A tabletta szájon át alkalmazandó.
- A tablettát egy órával étkezés vagy gyümölcsfogyasztása előtt, vagy két órával ezt követően kell bevenni.
- A tablettát egy pohár vízzel javasolt lenyelni.
A tablettán levő törővonal csak a széttörés elősegítésére szolgál, amennyiben nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni.

A kezelés időtartamát illetően a kezelőorvos fogja megállapítani a betegség típusát, és meghatározni, hogy mennyi ideig kell alkalmazni a Bilergint.

Ha a beteg az előírtnál több Bilergint vett be

Aki túl sok Bilergin tablettát vett be, azonnal forduljon a kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. A gyógyszer dobozát vagy betegtájékoztatóját a beteg vigye magával.

Ha a beteg elfelejtette bevenni a Bilergint

A kihagyott tabletta pótlására nem szabad kétszeres adagot bevenni.

Aki elfelejtette időben bevenni az előírt adagot, minél előbb vegye be, és ezt követően térjen vissza a szokásos adagolási rendhez.

Akinek bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő felnőtteknél és serdülőknél:

Gyakori: 10 kezelt betegből legfeljebb 1-nél léphetnek fel

- fejfájás
- álmoság.

Nem gyakori: 100 kezelt betegből legfeljebb 1-nél léphetnek fel

- szorongás
- alvási zavarok
- fülcsengés (tinnitusz)
- szédülés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- szabálytalan szívverés
- légzési nehézségek (diszpnoe)
- száraz ornyálkahártya vagy kellemetlen érzés az orrban
- gyomortáji fájdalom
- étvágyfokozódás
- súlygyarapodás
- hányinger (rossz közérzet)
- hasi fájdalom
- hasmenés
- a gyomor falának gyulladása (gasztritisz)
- szomjúságérzet
- szájszárazság
- emésztési zavar
- gyengeségérzet
- fáradtságérzés

- viszketés
- kis, folyadékkal teli hólyagok az ajkak környékén vagy a szájüregben (ajakherpesz)
- láz
- EKG eltérések
- a májműködés változására utaló laboratóriumi eredmények
- a veseműködés változásait jelző laboratóriumi eredmények
- megemelkedett vérsír értékek.

Gyakorisága nem ismert: *a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg*

- szívdobogás érzés (palpitáció)
- szapora szívverés (tahikardia)
- allergiás reakciók, melyek jelei lehetnek a nehézlégzés, szédülés, ájulás vagy tudatvesztés, az arc, az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata és/vagy a bőr felpuffedése és bőrpír megjelenése. Ha ilyen súlyos mellékhatásokat észlel, hagyja abba a gyógyszer szedését és sürgősen forduljon orvoshoz.
- hányás.

Hogyan kell a Bilergin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Bilergin 20 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. május 20-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyagai: bilasztin

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az OGYÉI Gyógyszer-engedélyezési és Módszertani Főigazgatóság engedélyezte a Bilergin 20mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt., Magyarország.

A **Bilergin 20 mg tabletta** gyógyszerkészítmény bilasztint tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljárásához kérelmet (generikus).

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény, az Ilaxten 20 mg tabletta 2010 óta engedélyezett (MAH: Menarini International Operations Luxembourg SA.).

Bilergin 20mg tabletta a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét bioekvivalencia vizsgálattal igazolták. A referencia-készítmény a Lendin 20 mg tabletta (Menarini International Operations Luxembourg S.A.)

A Bilergin 20mg tabletta javallata:

Allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelése.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia-készítmény a Magyarországon..... A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A **Bilergin 20 mg tabletta** gyógyszerkészítmény bilasztint tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény, az Ilaxten 20 mg tabletta 2010 óta engedélyezett (MAH: Menarini International Operations Luxembourg SA.).

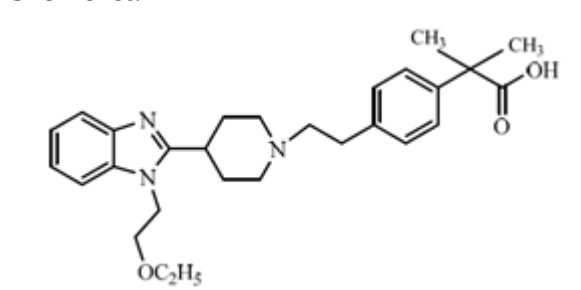
II.2 Hatóanyagok - bilasztin

A bilasztin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): bilasztin

Kémiai név: 2-[4-(2-{4-[1-(2 etoxi-etil) -1H-benzimidazol-2-il] -1-piperidinil} -etil) -fenil] -2-metil-propánsav

Szerkezet:



A bilasztin fehér vagy csaknem fehér kristályos por, nátrium-hidroxidban nehezen oldódik, vízben nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag **nem hivatalos** az Európai Gyógyszerkönyvben, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosítás, víztartalom, égetési maradék, hatóanyag-tartalom, rokonvegyületek, maradék oldószerek, polimorfia vizsgálat.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy majdnem fehér, hosszúkas, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán B20 felirattal és bemetszéssel ellátott tableta.

A tablettán levő bemetszés csak a széttörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

Csomagolása: alumínium/poliamid-alumínium-PVC buboréksomagolásban vagy alumínium/PVC-PE-PVDC (90) buboréksomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/referencia készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatának eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: Mikro-kristályos cellulóz, A típusú karboxilkeményítő-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (növényi eredetű)

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást. A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A **Bilergin 20 mg tabletta** minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A bilasztin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású, inverz hisztamin receptor antagonist, amely szelektív perifériás H₁ receptor antagonist affinitással rendelkezik, és nem mutat affinitást a muszkarin receptorok iránt.

III.3 Farmakokinetika

A bilasztin patkányoknak és kutyáknak orálisan alkalmazva gyorsan abszorbeálódott a gasztrointesztinális traktusból. Biohasznosulása 25% és 69% között mozgott, a kutyákban magasabbnak mutatkozott. Gyors eloszlás után szintén gyorsan eliminálódott. Plazma protein kötődése közepes vagy magas, legmagasabb az emberben (82-90%).

A bilasztin nem metabolizálódik, nem gátolta a CYP450 izoenzimek aktivitását és változatlan formában a vizelettel és a széklettel ürül.

III.4 Toxikológia

A bilasztinnal végzett biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai adatok azt igazolták, hogy emberekre különösebb veszélyt nem jelent az alkalmazása. Jól tolerálható, nincs mutagén és karcinogén potenciálja.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a bilasztin magzati hatásai (pre- és post-implantációs veszteség patkányokban, valamint a craniális csontok, a sternum és a végtagok tökéletlen csontosodása nyulakban) csak az anyára nézve toxikus dózisok alkalmazásakor voltak megfigyelhetőek. A NOAEL (No Observable Adverse Effect Level az a terhelési küszöb, melynél káros hatás még nem figyelhető meg) expozíciós szintek több, mint 30-szor magasabbak a javasolt humán terápiás adag bevitelkor kialakuló expozíciónál. Patkányok fertilitására nem volt hatással még 1000mg/kg/nap dózisban sem.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Az EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1* Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek környezeti kockázatértékelésére vonatkozó iránymutatással kapcsolatos Questions and Answers dokumentum szerint környezeti kockázatértékelést kell benyújtani a 10(1) cikk szerinti generikus gyógyszerek esetében is.

Azonban a bilasztin nem új hatóanyag, és ez a termék a forgalomba hozott eredeti termék helyettesítésére szolgál. Mint generikus készítményt, az originális termék alternatívájaként fogják rendelni.

Nincs új indikációs kör és nem változik az adagolás az originális termékhez képest.

A Bilergin 20mg tableta készítmény engedély kérelmének jóváhagyása várhatóan nem növeli a környezetbe kibocsátott bilasztin teljes mennyiségét. A termék nem tartalmaz olyan összetevőt, amely a tárolás, a forgalmazás, a használat és a megsemmisítés során további veszélyt jelent a környezetre.

Részletes környezeti kockázatértékelés benyújtása ezért nem szükséges.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a bilasztin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek. Nem-klinikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású hisztamin antagonist, amely szelektív perifériás H_1 receptor antagonist affinitással rendelkezik, és nem mutat affinitást a muszkarin receptorok iránt. A referens készítménnyel való bioegyenértékűség megállapítása bioekvivalencia vizsgálaton alapult.

IV.2 Farmakokinetika

Biowaiver

A kérelem csak egy hatáserősséget érintett, melyre bioegyenértékűségi vizsgálatot végzett a kérelmező.

Bioegyenértékűségi vizsgálat

A referens készítmény a FAES Farma, S.A. Bilaxten 20 mg tabletta elnevezésű készítménye, mely a Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező Lendin 20mg tabletta megfelelője.

A Bilergin 20 mg tabletta (forgalomba hozatali engedély jogosult: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.) farmakokinetikai tulajdonságait egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, két-szekvenciás (TR vagy RT), két-periódusú, keresztezett vizsgálatban hasonlították össze a referens Bilaxten 20 mg tablettával (FAES Farma, S.A.) (a Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező Lendin 20mg tabletta megfelelője) éhgyomri körülmények között. A kezelési szakaszok között 7 nap kimosási periódus telt el, amely elegendő a hatóanyag szervezetből történő kiürüléséhez, így az áthúzódó (carry-over) hatások elkerülésére. Az AUC_{0-t} és a C_{max} statisztikai analízisében 36 fő vett részt.

Mindkét esetben 10 óra éhezés után történt a szájon át való bevétel 240 ml vízzel, egészben lenyelve, a periódus elején.

A mintavételi időpontok a következők voltak:

Vizsgálati készítmény bevétele előtt egy minta: 0.0 óra.

A készítmény bevétele után 19 minta: 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48 és 72 órakor, mindkét periódus elején.

Bioanalitika

A bilasztin plazmakoncentrációját validált UPLC/MS/MS analitikai módszerrel határozták meg.

GCP követelmények

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek

Az adatok kiértékelése

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max} és AUC_t
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , $t_{1/2}$, V_d , Cl , MRT (mean residence time), AUC_{ext}

A kinetikai számítások eredményeképpen kapott elsődleges paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény és az originális készítmény kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioekvivalenciát akkor tekintették igazoltnak, ha kezelések LS (least squares) átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne volt a 80,00-125,00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

Eredmények

1. Táblázat Farmakokinetikai paraméterek (nem-transzformált értékek; számtani közép $\pm$ szórás, t_{max} medián, terjedelem)

Kezelés	AUC_{0-t} ng/ml/h	$AUC_{0-\infty}$ ng/ml/h	C_{max} ng/ml	t_{max} h
Teszt	912,52 ($\pm$ 322,49)	930,93 ($\pm$ 325,67)	175,05 ($\pm$ 76,27)	1,33 (0,50 - 5,00)
Referencia	940,82 ($\pm$ 318,53)	958,29 ($\pm$ 320,82)	186,13 ($\pm$ 72,78)	1,33 (0,50 - 5,00)
*Arány (90% KI)	96,30 (91,03 – 101,87%)		92,53 (84,73 – 101,05%)	

Mindkét elsődleges farmakokinetikai paraméterre teljesültek a bioekvivalencia kritériumok, így a bioegyenértékűség igazoltnak tekinthető a teszt- és a referencia készítmény között a bioekvivalencia guideline szerint (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Biztonságosság:

A vizsgálat során húsz nemkívánatos eseményt jegyeztek fel. Nem történt súlyos nemkívánatos esemény, vagy szignifikáns analitikai változás, amit valamelyik vizsgálati készítménynek tulajdonítottak volna. Minden nemkívánatos esemény megoldódott a vizsgálat végére.

Bioegyenértékűség konklúzió

A benyújtott bioekvivalencia vizsgálat értékelése alapján a Bilergin 20 mg tabletta bioegyenértékű a referens termék Bilaxten® 20 mg tablettával (a Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező Lendin 20mg tabletta megfelelője).

Gyógyszerinterakciók:

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel szinte változatlanul metabolizálódik, nem várható, hogy más gyógyszerek plazmaszintjét befolyásolja. A táplálékbevitel viszont hatással van a biohasznosulásra, ezért a tablettát étkezés vagy gyümölcsle ivása előtt egy órával, vagy két órával ezt követően kell bevenni.

IV.3 Farmakodinámia

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású hisztamin antagonist, amely szelektív perifériás H₁ receptor antagonist affinitással rendelkezik, és nem mutat affinitást a muszkarin receptorok iránt.

A bilasztin egyszeri dózisa 24 órán át gátolták a hisztamin által kiváltott “wheal and flare” bőrreakciót.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az originális készítmény klinikai adatai és annak törzskönyvezése óta eltelt időszakban végzett publikált vizsgálati adatok alátámasztják a készítmény hatásosságát az allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelésében.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A bilasztinnal végzett klinikai vizsgálatokban nem volt megfigyelhető sem klinikailag szignifikáns QTc intervallum megnyúlás, sem egyéb cardiovascularis hatás.

Leggyakoribb mellékhatásai hasonlóak a legújabb H₁ receptor antagonistákéhoz, mint pl. fejfájás, álmoság, letargia. Részletes mellékhatásprofil az alkalmazási előírásban található.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.1, Aláírás dátuma: 2020.05.28

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs
Hiányzó információ	Nincs

A kockázatkezelési tervben nem szerepelnek releváns gyógyszerbiztonsági aggályok, mivel a kockázatkezelési tervben csak olyan azonosított és lehetséges kockázatok, illetve hiányzó információkat szükséges feltüntetni, melyek további farmakovigilancia tevékenység elvégzését és kiegészítő kockázatsökkentő eszközök alkalmazását teszik szükségessé az EU-ban.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Bilergin 20mg tabletta (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.) a Kérelmező bizonyította. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A Bilergin 20mg tabletta készítmény forgalomba hozatali engedély kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

.....

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint

**VI. MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK
A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: