OGYÉI
Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Drotaverin-TEVA
40 mg, 80 mg tabletta

(drotaverin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Teva B. V.

Kelt: 2018. január 19.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ 3

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ 6

I. Bevezetés 7

II. Minőségi szempontok
- II.1 Bevezetés 8
- II.2 Hatóanyag 8
- II.3 Gyógyszerkészítmény 9
- II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése 10

III. Nem-klinikai szempontok
- III.1 Bevezetés 11
- III.2 Farmakológia 11
- III.3 Farmakokinetika 11
- III.4 Toxikológia 11
- III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés 12
- III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése 12

IV. Klinikai szempontok
- IV.1 Bevezetés 13
- IV.2 Farmakokinetika 13
- IV.3 Farmakodinámia 13
- IV.4 Klinikai hatásosság 13
- IV.5 Klinikai biztonságosság 13
- IV.6 Farmakovigilancia
  - IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása 14
  - IV.6.2 Kockázatkezelési terv 14
  - IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések 14
- IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése 14

V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat
- V.1 Összefoglalás 16
- V.2 Osztályozás 16
- V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával 16

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

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletta 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 TEVA B. V., Hollandia. .

A készítmény hatóanyaga a drotaverin-hidroklorid. Tablettánként 40 mg, illetve 80 mg drotaverin-hidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon, kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, talkum

Sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború tabletták, egyik oldalukon mélynyomású „40”, illetve „80” jelzéssel, a másik oldalukon jelölés nélkül.

A tabletták színtelen, átlátszó PVC/Al buborékcsomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Drotaverin-TEVA 40 mg, illetve 80 mg tabletta (a továbbiakban: Drotaverin-TEVA) görcsoldó készítmény és a következő betegségek esetén alkalmazható:
- símaizomgörcsök epe eredetű megbetegedésekben: epekő, epehólyag-gyulladás;
- húgyúti eredetű símaizomgörcsök: vesekő, húgyvezeték kő, vesekehely-gyulladás, húgyhólyag-gyulladás, hólyaggörcs;
- kiegészítő kezelésként:
    - gyomor-bél eredetű simaizom görcsök esetén: gyomor és nyombél fekély, gyomorhurut, gyomor-görcs, bélhurut, vastagbél túlérzékenység görcsös székrekedéses, illetve a has- és a belek puffadással járó formái esetén,
    - bizonyos (tenziós típusú) fejfájások esetén,
    - nőgyógyászati megbetegedésekben: fájdalmas havi vérzés.

Tudnivalók a Drotaverin-TEVA szedése előtt

Ne szedje a Drotaverin-TEVA-t
- aki allergiás a készítmény hatóanyagára vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek súlyos máj-, vese- vagy szívbetegsége van,
- akinek súlyos keringési elégtelenséget okozó betegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Drotaverin-TEVA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ugyanis alacsony vérnyomású betegeknél ennek a gyógyszernek az alkalmazása fokozott óvatosságot igényel.

Egyéb gyógyszerek és a Drotaverin-TEVA

Tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Levodopával együtt adva, annak a Parkinson-kór tüneteit csökkentő hatását gyengíti, illetve a vázizom merevség és a remegés súlyosbodhat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A terhesség alatt történő alkalmazás esetén – állatkísérletes és humán vizsgálatok alapján –az anyát, illetve a magzatot károsító hatása nem volt kimutatható. Mindazonáltal terhességben való alkalmazása fokozott óvatosságot igényel.

Kellő vizsgálati eredmények hiányában szoptatás idején az alkalmazása nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szokásos adagok szájon át történő alkalmazása esetén a Drotaverin-TEVA nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. A készítmény bevételét követően jelentkező szédülés esetén azonban kerülni kell a veszélyes helyzeteket, és tartózkodni a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől.

A Drotaverin-TEVA laktóz-monohidrátot (tablettánként a 40 mg-os tabletta 20 mg laktóz-monohidrátot, a 80 mg-s tabletta 40 mg-ot) *tartalmaz*.

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Drotaverin-TEVA-t?

Alkalmazása felnőtteknél
A készítmény szokásos adagja felnőtteknek:

- 40 mg-os tabletta: naponta 2-6 db tabletta (80-240 mg), 1-3 részletben. Adagolása napi 2x1db vagy napi 2x2 db vagy napi 3x2 db tabletta, szükség szerint;
- 80 mg-os tabletta: naponta 1-3 db tabletta (80-240 mg), 1-3 részletben. Adagolása napi 1x1 db vagy napi 2x1 db vagy napi 3x1 db tabletta, szükség szerint.

Alkalmazása gyermeknél (12 éves korig)

A Drotaverin-TEVA hatóanyagával nem folytattak klinikai vizsgálatot gyermekkorban; 6 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincsenek adatok.

Gyermekek kezelésére – 12 éves korig – a Drotaverin-TEVA 40 mg tabletta alkalmazása javasolt. Amennyiben ennek a készítménynek az alkalmazása szükséges, 6-12 éves korig naponta legfeljebb 2 db tabletta adható (80 mg) 1-2 részletben. Adagolása napi 1x1 tabletta vagy napi 2x1 tabletta, szükség szerint.

Alkalmazása 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél (12-18 év)

- 40 mg-os tabletta: 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők esetén naponta legfeljebb 4 db tabletta (160 mg) adható, 1-4 részletben. Adagolása: napi 1x1 db tabletta vagy napi 2x1 db tabletta vagy napi 3x1 db tabletta vagy napi 4x1 db tabletta, szükség szerint.
- 80 mg-os tabletta: amennyiben a készítmény alkalmazása szükséges 12 év feletti gyermekek és serdülők esetén legfeljebb napi 2 db tabletta (160 mg) adható, Adagolása napi 1x1 db vagy napi 2x1 db tabletta.szükség szerint.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Drotaverin-TEVA-t vett be?

Aki az előírtnál egy tablettával többet vett be, annál valószínűleg semmilyen káros hatás nem alakul ki. Aki az előírt mennyiségnél többet vett be, forduljon a kezelőorvosához vagy a legközelebbi orvoshoz, mivel a drotaverin jelentős túladagolása szívproblémákat okozhat, esetenként végzetes kimenetellel. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszer dobozát, hogy megmutathassa az orvosnak.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Drotaverin-TEVA-t?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Drotaverin-TEVA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ritka (10 000-ből 1-10 beteget érinthet) mellékhatások: fejfájás, szédülés, hányinger, erős szívverés, álmatlanság, székrekedés illetve vérnyomásesés és allergiás reakciók (vizenyő, csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés).

Hogyan kell a Drotaverin-TEVA-t tárolni?

Legfeljebb 30°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. május 10-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a "Módosítások" modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletta 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 TEVA B. V., Hollandia.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A Drotaverin-TEVA 40 mg, 80 mg tabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A tabletták hatóanyaga a drotaverin-hidroklorid. Ilyen hatóanyagú készítmények: No-Spa 40 mg tabletta és a No-Spa forte tabletta (Sanofi-Aventis Zrt.) Magyarországon 1962., ill. 1998. óta vannak forgalomban.

A készítmény terápiás javallata: a Drotaverin-TEVA tabletták terápiás javallatai megegyeznek a már forgalmazott készítmények javallataival:

- símaizomgörcsök biliáris eredetű megbetegedésekben: cholecystolithiasis, cholangiolithiasis, cholecystitis, pericholecystitis, cholangitis, papillitis;
- húgyúti eredetű símaizomgörcsök: nephrolithiasis, ureterolithiasis, pyelitis, cystitis, hólyagtenesmus;
- adjuvánsként:
    - gastrointestinalis eredetű símaizomgörcsök esetén: ulcus ventriculi és duodeni, gastritis, cardia- és pylorusspasmus, enteritis, colitis, irritabilis colon syndroma spastikus obstipatiós, illetve meteoristikus formái esetén,
    - tenziós típusú fejfájásokban,
    - gynaecologiai megbetegedésekben: dysmenorrhoea.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

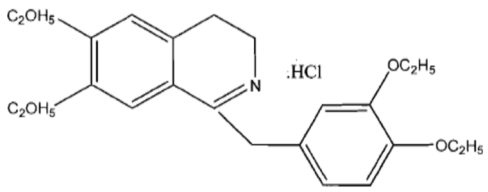
A Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletta gyógyszerkészítmények drotaverin-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelem alapja a „jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás", melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be. A készítmény a Spaverin 40 mg és 80 mg tabletta second brand-je.

II.2 Hatóanyag

A drotaverin-hidroklorid 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): drotaverin-hidroklorid
Kémiai név: 1-(3,4-dietoxibenzilidén)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-hidroklorid
Szerkezet:



A drotaverin-hidroklorid világossárga vagy zöldessárga, szagtalan kristályos por. Vízben alig, de kloroformban és 95%-os alkoholban oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

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

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját követelményrendszert dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosságvizsgálat, tartalmi meghatározás, olvadáspont, pH, víztartalom, szárítási veszteség, szulfáthamu, nehézfém tartalom, szennyezők és oldószermaradékok mennyiségi vizsgálata.

A szennyezésprofilt – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatóval –részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. 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 termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A Drotaverin-TEVA 40 mg tabletta külleme: sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború tabletta, egyik oldalán mélynyomású „40” jelzéssel, a másik oldalon jelölés nélkül. Átmérője: 7.0 ± 0.2 mm, vastagsága: 2.0 – 4.0 mm.

A Drotaverin-TEVA 80 mg tabletta külleme: sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború tabletta, egyik oldalán mélynyomású „80” jelzéssel, a másik oldalon jelölés nélkül. Átmérője: 9.0 ± 0.2 mm, vastagsága: 3.0 – 5.0 mm

Csomagolás: a tabletták színtelen, átlátszó PVC/Alu buborékcsomagolásban és dobozban vannak.

A Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletta a Spaverin 40 mg és 80 mg tabletta second brandje. A Spaverin 80 mg-os tabletta fejlesztésének alapjául a magyar NO-SPA forte, a Spaverin 40 mg-osnál a No-Spa 40 mg szolgált. A gyógyszerészeti fejlesztés célja ehhez hasonló kioldódásprofilú készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő összetevőket tartalmazzák: laktózmonohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon, kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, talkum.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével – garantált

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelősége bizonyított.

A késztermékek minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják az 5 év lejárati időt. A készítmény tárolási körülményei: legfeljebb 30 ºC-on, az eredeti csomagolásban.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Drotaverin-TEVA 40 mg és 80 mg tabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A drotaverin-hidroklorid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal 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 drotaverin spasmolitikus hatását közvetlenül a simaizomzatra fejti ki. Hatásmechanizmusában a foszfodiészteráz enzim gátlása következtében megnövekedő cAMP-szint a meghatározó, amely a miozin-könnyű-lánc-kináz enzim (MLCK) inaktiválása révén vezet a simaizom ellazulásához.

A drotaverin in vitro a foszfodiészteráz IV (PDE IV) enzimet gátolja anélkül, hogy a PDE III és PDE V izoenzimeket blokkolná. A PDE IV gátló hatás tűnik a legfontosabbnak a simaizom kontrakciós aktivitásának gátlásában.

III.3 Farmakokinetika

A drotaverin *per os* adva majdnem 100%-ban felszívódik a vékonybélből. A plazmában nagy mennyiségben plazmafehérjékhez kötődik, a szérum-csúcskoncentrációt a per os beadást követően 60 percen belül éri el. A májban metabolizálódik. Döntően metabolitjai formájában ürül főleg a széklettel, a vizeletben változatlan formában nem mutatható ki.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

A hatóanyag toxikológiai vizsgálatára korábban a No-Spa 40 mg tabletta fejlesztésekor került sor. Ezek a vizsgálati eredmények nem hozzáférhetők publikus adatbázisokban. A nem-klinikai vizsgálati eredmények azt igazolták, hogy a drotavrin-hidroklorid nem jelent különleges veszélyt az emberre:

- *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban a hatóanyag nem okozott késedelmet a ventrikuláris repolarizációban,
- *in vitro* és *in vivo* genotoxicitás vizsgálatokban (pl. Ames-teszt, egér lymphoma vizsgálat,

micronucleus teszt) kimutatták, hogy a hatóanyag nem genotoxikus,
- a hatóanyagnak nem volt hatása patkányokban a fertilitásra és a patkány és nyúl embrionális/fötális fejlődésére.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó Európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a drotaverin-hidroklorid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

A Drotaverin-TEVA 40 mg, 80 mg tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A drotaverin-hidroklorid humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

IV.2 Farmakokinetika

A drotaverin-hidroklorid mind parenterálisan, mind *per os* adva gyorsan felszívódik. A plazmában nagy mennyiségben (95-98%) albuminhoz, alfa- és béta-globulinhoz kötődik, a szérumcsúcskoncentrációt a per os beadást követő 45-60. perc között éri el.

A drotaverin first-pass metabolizmusa után a beadott dózis 65%-a éri el változatlan formában a szisztémás keringést. A májban metabolizálódik. Biológiai felezési ideje 8-10 óra. 72 óra alatt gyakorlatilag kiürül a szervezetből, kb. 50 %-ban a vizelettel és kb. 30 %-ban a széklettel. Döntően metabolitjai formájában ürül, a vizeletben változatlan formában nem mutatható ki.

IV.3 Farmakodinámia

A drotaverin izokinolin-származék, amely spasmolítikus hatását közvetlenül a simaizomzatra fejti ki. Hatásmechanizmusában a foszfodiészteráz-enzim gátlása, s így következményes cAMP-szint növekedés a meghatározó, amely a miozin-könnyű-lánc-kináz enzim (MLCK) inaktiválása révén vezet a simaizom ellazulásához. Mind idegi-, mind izomeredetű símaizomgörcs esetén hatékony.

IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását olyan publikált adatok igazolják, amelyek az originális készítmények (No-Spa 40 mg tabletta és a No-Spa forte tabletta) forgalomba hozatala utáni, több évtizedes alkalmazására vonatkoznak.

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

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	alacsony vérnyomás, alkalmazás szív- és érrendszeri betegségekben , alkalmazás súlyos májelégtelenségben, alkalmazás súlyos veseelégtelenségben, kölcsönhatás levodopával.
Fontos lehetséges kockázatok	nincsenek
Hiányzó információ	alkalmazás 6 éves kor alatti gyermekeknél, alkalmazás terhességben és szoptató nőknél.

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 találhatók.

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

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát és biztonságosságát.

A Drotaverin-TEVA 40 mg, 80 mg tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a drotaverin-hidrokloridot tartalmazó tabletta jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozó készítménye. A kért javallatok:

- símaizomgörcsök biliáris eredetű megbetegedésekben: cholecystolithiasis, cholangiolithiasis, cholecystitis, pericholecystitis, cholangitis, papillitis;
- húgyúti eredetű símaizomgörcsök: nephrolithiasis, ureterolithiasis, pyelitis, cystitis, hólyagtenesmus;
- adjuvánsként:
    - gastrointestinalis eredetű símaizomgörcsök esetén: ulcus ventriculi és duodeni, gastritis, cardia- és pylorusspasmus, enteritis, colitis, irritabilis colon syndroma spastikus obstipatiós, illetve meteoristikus formái esetén,
    - tenziós típusú fejfájásokban,
    - gynaecologiai megbetegedésekben: dysmenorrhoea.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

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: