



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:

Medinac

10 mg, 20 mg lágy kapszula

(izotretinoin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mediner Kft.

Kelt: 2018. január 31.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	13
I. Bevezetés	14
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	15
II.2 Hatóanyag.....	15
II.3 Gyógyszerkészítmény	16
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	17
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	18
III.2 Farmakológia.....	18
III.3 Farmakokinetika	18
III.4 Toxikológia	19
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	19
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	19
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	20
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	20
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	21
IV.3 Farmakodinámia	21
IV.4 Klinikai hatásosság.....	22
IV.5 Klinikai biztonságosság	22
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	22
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	22
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	23
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	23
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	24
V.2 Osztályozás.....	24
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	24
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 Medinac 10 mg, 20 mg lágy kapszula 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 Mediner Kft.

A készítmény hatóanyaga az izotretinoin, lágy kapszulánként 10 mg, illetve 20 mg.

Egyéb összetevők:

- kapszulatöltet: finomított szójababolaj, all-rac- α -tokoferol (E307), dinátrium-edetát-dihidrát, butil-hidroxi-anizol (E320), hidrogénezett növényi olaj, részlegesen hidrogénezett szójababolaj és sárga méhviasz;
- kapszulatok: zselatin, glicerin (98% - 101%), nem kristályosodó szorbit szirup, titán-dioxid (E171), Ponceau 4R (E124), tisztított víz, valamint fekete vas-oxid (E172, csak a 10 mg lágy kapszulában) vagy indigókármin (E132, csak a 20 mg lágy kapszulában).

A Medinac 10 mg lágy kapszula kb. 10 mm hosszúságú és kb. 6,8 mm szélességű, sárga/narancssárga, átlátszatlan, viszkózus folyadékot tartalmazó halványlila, ovális, lágy zselatin kapszula.

A Medinac 20 mg lágy kapszula kb. 13 mm hosszúságú és kb. 8 mm szélességű, sárga/narancssárga, átlátszatlan, viszkózus folyadékot tartalmazó vöröses barna, ovális, lágy zselatin kapszula.

A lágy kapszulák buboréksomagolásban és dobozban kerülnek kereskedelmi forgalomba.

A Medinac lágy kapszulák (a továbbiakban: Medinac) hatóanyaga az A-vitamin származéka, mely a retinoidok (akne kezelésére használatos) gyógyszercsoportjába tartozik.

A Medinac súlyos akne (úgy, mint noduláris akne, akne konglobáta vagy maradandó hegesedés kockázatával járó akne) kezelésére ajánlott felnőttek, valamint 12 év feletti gyermekek és serdülők esetén, csak a nemi érést követően. A Medinac-ot akkor alkalmazzák, ha az akne nem javult más akne-ellenes kezelésre, így a szájon át szedhető antibiotikus és helyi kezelésekre sem.

A Medinac kezelést csak bőrgyógyász szakorvos (a bőrbetegségek kezelésére szakosodott orvos) felügyelete alatt szabad alkalmazni.

Tudnivalók a Medinac szedése előtt

Ne szedje a Medinac-ot,

- aki terhes, vagy azt feltételezi, hogy terhes,
- aki szoptat,

- aki teherbe eshet, de képtelen, vagy nem hajlandó betartani a *Terhességmegelőző Programban* felsorolt, a terhesség megelőzését szolgáló előírásokat,
- aki allergiás az izotretinoinra, a mogyoróra vagy a szójára vagy a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére,
- akinek májbetegsége van,
- akinek nagyon magas a vérzsír szintje (pl. koleszterin, trigliceridek),
- akinek nagyon magas szervezetében az A-vitamin szintje (A-hipervitaminózis),
- aki egyidejű tetraciklin (bizonyos antibiotikum-csoport) kezelésben részesül (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Medinac” részt).

Akire a fent felsoroltak közül bármelyik vonatkozik, menjen vissza kezelőorvosához mielőtt beveszi a Medinac-ot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Medinac szedése előtt részletesen konzultálni kell a kezelőorvossal!

Fontos információk nőbetegeknek

A Medinac-nak magzatkárosító hatása lehet (vagyis orvosi szakszóval *teratogén*). A vetélés fokozott veszélye is fennáll. Ezért

- nem szedhet Medinac-ot, aki terhes;
- nem szedhet Medinac-ot, aki szoptat. A gyógyszer valószínűleg bejut az anyatejbe és károsíthatja a gyermeket;
- nem szedhet Medinac-ot, aki teherbe eshet a kezelés alatt vagy a kezelést követő hónapban.

Fogamzóképes nő csak bizonyos feltételek fennállása esetén és szigorú szabályok szerint kaphat Medinac-kezelést a születési rendellenesség (magzatkárosodás) kockázata miatt. A feltételek a következők:

- A beteg csak akkor kaphat Medinac-ot, ha súlyos aknéja van, mely nem javult más akne-ellenes kezelésre, így antibiotikus és helyi terápiára sem.
- A kezelőorvos elmagyarázta, hogy az izotretinoin milyen veszélyt jelent a magzatra nézve, a beteg megértette, hogy miért nem szabad teherbe esnie és milyen módon előzheti meg terhességét.
- A beteg megbeszélte kezelőorvosával, hogy hatásos fogamzásgátlást fog alkalmazni. Kezelőorvosa tanácsot adott a terhesség megelőzésével kapcsolatban. A kezelőorvos elküldheti a beteget szakorvoshoz is fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsadásra.
- A beteg beleegyezett abba, hogy legalább egy, de inkább egyidejűleg két hatásos fogamzásgátló módszert fog alkalmazni, így óvszert vagy spermicid hatású anyaggal bevont pesszáriumot a Medinac kezelés megkezdése előtt legalább 1 hónappal, végig a kezelés során és a kezelés befejezése után még további 1 hónapig. Mielőtt elkezdik a kezelést, az orvos terhességi tesztet végeztet, melynek negatívnak kell lennie.
- Fogamzásgátlást akkor is alkalmazni kell, ha nem menstruál, vagy éppen nem él aktív szexuális életet (kivéve, ha a kezelőorvos úgy dönt, hogy ez nem szükséges).

- A beteg képes arra, hogy eleget tegyen a Terhességmegelőző Programban felsorolt, terhesség megelőzéséhez szükséges előírásoknak.
- A beteg megérti és elfogadja a havonkénti ellenőrzés és az esetleges további terhességi tesztek elvégzésének szükségességét, ha kezelőorvosa indokoltnak tartja. Lehetséges, hogy 5 héttel a Medinac kezelés befejezése után is terhességi tesztet kell végeznie. A beteg nem eshet teherbe a kezelés alatt és még 1 hónapig a kezelés befejezése után.
- Kezelőorvosa megkéri majd a beteget (vagy képviselőjét) egy nyilatkozat aláírására, melyben kijelenti, hogy megismerte a Medinac kezelés veszélyeit, és hogy elfogadja a szükséges óvatossági intézkedéseket.

Aki mégis teherbe esik a Medinac terápia során, vagy 1 hónapon belül a kezelés abba-hagyása után, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és keresse fel kezelőorvosát. Kezelőorvosa szakorvoshoz utalhatja tanácsadásra.

A kezelőorvosa írásos információval rendelkezik a Medinac-ot használók számára a terhességről és fogamzásgátlásról, amelyet meg kell mutatnia a betegnek. Aki nem látott ilyen anyagot, kérdezze meg kezelőorvosát.

Fogamzóképes korú nőknek csak 30 napra szóló mennyiség írható fel. A kezelés folytatásához újabb felírás szükséges. Minden recept csak 7 napig érvényes.

Információk férfi betegeknek

A Medinac nem károsítja a spermiumokat. Az izotretinoin nagyon kis mennyiségben van jelen a Medinac-ot szedő férfiak spermájában, ami kevés ahhoz, hogy káros hatással legyen a partner születendő gyermekére. Fontos azonban, hogy a férfitbeteg a gyógyszert másnak nem adhatja át, különösen nem nőbetegeknek.

Információk minden betegnek

- Akinek bármilyen mentális problémája van vagy volt valaha (beleértve a depressziót, öngyilkossági gondolatokat, pszichózist), vagy ha bármilyen gyógyszert szed ezekkel összefüggésben, tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Medinac alkalmazása során súlyos bőrreakciókat (pl. eritéma multiforme (EM), Stevens-Johnson szindróma (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízis (TEN)) jelentettek. A bőrkiütések súlyosbodhatnak, és a bőr kiterjedt felhólyagosodásához, hámlásához vezethetnek. Érdemes ezért odafigyelni a szájon, torokban, orrban és a genitáliákon megjelenő fekélyekre, valamint a kötőhártya-gyulladásra (vörös és duzzadt szem).
- A Medinac ritkán súlyos allergiás reakciót válthat ki, mely érintheti a bőrt ekcéma, csalánkiütés, véraláfutás vagy a karokon, lábakon megjelenő vörös foltok formájában. Amennyiben e betegnél allergiás reakció alakul ki, hagyja abba a Medinac alkalmazását, azonnal forduljon orvoshoz, és mondja el neki, hogy ezt a gyógyszert szedi.
- Az intenzív testedzést és fizikai aktivitást csökkenteni kell. A Medinac izom- és ízületi fájdalmat okozhat, különösen erőteljes testmozgást végző gyermekeknél és tizenéveseknél.

- A Medinac szedése alatt előfordult gyulladásos bélbetegség. Amennyiben a betegnek súlyos, véres hasmenése van gyomor-bélrendszeri betegség előzménye nélkül, orvosa le fogja állítani a Medinac kezelést.
- A Medinac szemszárazságot, kontaktlencse intoleranciát és látásproblémákat – beleértve a csökkent éjszakai látást – okozhat. Aki e tünetek bármelyikét tapasztalja, tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa szemnedvesítő kenőcs vagy műkönny alkalmazását javasolhatja. Ha a beteg kontaktlencsét használ, és kontaktlencse intoleranciája alakul ki, kezelőorvosa a kezelés idejére szemüveg viselését javasolhatja. Akinél látásprobléma jelentkezik, kezelőorvosa szakorvoshoz irányíthatja, és a Medinac abbahagyását javasolhatja.
- A Medinac szedése során valamint néhány esetben, amikor a Medinac-ot tetraciklinekkel (bizonyos antibiotikum-csoport) adták együtt, jóindulatú koponyaűri nyomásfokozódás (benignus intrakraniális hipertenzió) fordult elő. Hagyja abba a Medinac szedését, és azonnal kérje ki kezelőorvosa tanácsát, aki a következő tüneteket tapasztalja: fejfájás, hányinger, hányás és látászavarok. Kezelőorvosa szakorvoshoz irányíthatja a szemek látóideg fő duzzanatának ellenőrzése céljából (papillaödéma).
- A Medinac emelheti bizonyos májenzimek szintjét. Az orvos rendszeresen vérvizsgálatot végeztet, hogy ellenőrizze a májenzimek szintjét a Medinac kezelés megkezdése előtt a kezelés alatt és a kezelés befejezése után. Ha a magasabb májenzim szintek tartósan fennállnak, az orvos csökkentheti a gyógyszer adagját, de meg is szakíthatja a Medinac kezelést.
- A Medinac gyakran emeli a vérzsírok, mint a triglicerid, vagy koleszterin szintjét. Az orvos vérvizsgálatot végeztet, hogy ellenőrizze a beteg vérzsírszintjét a Medinac kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után. A legjobb, ha a beteg nem fogyaszt alkoholt vagy legalábbis csökkenti az alkohol mennyiségét a kezelés alatt. Beszélje meg orvosával, ha tud arról, hogy magas a vérzsírszintje, ha cukorbetegségben szenved, túlsúlyos, vagy alkoholbeteg. Előfordulhat, hogy gyakrabban kell vérvizsgálatot végeztetnie. Ha a magas vérzsír szintek tartósan fennállnak, az orvos csökkentheti a gyógyszer adagját, de meg is szakíthatja a Medinac kezelést.
- Közölje kezelőorvosával, aki bármilyen vesebetegségben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa alacsonyabb Medinac adaggal kezdi a kezelést, majd fokozatosan növeli azt a maximális tolerált dózisig.
- Közölje kezelőorvosával, aki fruktóz-intoleranciában szenved. Kezelőorvosa nem fogja felírni annak a Medinac-ot, aki Ön fruktózra vagy szorbitra érzékeny.
- A Medinac emelheti a vércukorszintet. Ritka esetben cukorbetegséget válthat ki. A kezelőorvosa ellenőrizheti a beteg vércukorszintjét a kezelés alatt, különösen, ha cukorbeteg, túlsúlyos, vagy alkoholbeteg.
- Medinac-kezelés alatt a bőr könnyen kiszáradhat. Használjon a beteg hidratáló kenőcsöt, vagy krémet és ajakbalzsamot a kezelés alatt. Kerülni kell a hámlasztó vagy más akne-ellenes kezeléseket, mert bőrirritáció alakulhat ki.
- Kerülje a beteg a túlzott napfényt, ne használjon kvarclámpát, és ne járjon szoláriumba. A bőr érzékenyebbé válhat a napfény iránt. Mielőtt napra megy, használjon magas faktorszámú fényvédő krémet (legalább SPF 15-ös).
- A beteg kerülje a kozmetikai kezeléseket. A Medinac a bőrt sérülékenyebbé teheti. A kezelés alatt és még legalább 6 hónapig a kezelés után kerülni kell az olyan kozmetikai kezeléseket, mint pl. a hámlasztás, vagy a lézerkezelés (bőrkeményedés

vagy hegek eltüntetése) és a gyantás szőrtelenítés. Ezek hegesedést, bőrirritációt vagy ritka esetben a bőr elszíneződését okozhatják.

- A beteg ne feledkezzen meg arról, hogy gyógyszerét másnak nem adhatja át. Az összes fel nem használt kapszulát vissza kell vinni a kezelés végén. Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy hova vigye vissza a kapszulákat.
- A beteg nem adhat vért a kezelés alatt és még egy hónapig a kezelés abbahagyása után. Ha terhes nőbeteg kap a vérből, a magzat károsodhat.

Gyermekek és serdülők

A Medinac alkalmazása 12 év alatti gyermekeknél nem ajánlott. Ennek oka, hogy ebben a korcsoportban a biztonságosság és hatásosság nem ismert. 12 év feletti gyermekeknél és serdülőknél csak a pubertás után alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Medinac

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is.

- Nem szedhető A-vitamin tartalmú készítményeket, vagy tetraciklineket (egy bizonyos típusú antibiotikum csoport), nem alkalmazhatók helyi akne-ellenes kezeléseket a Medinac terápia alatt. Lehetőleg használni kell hidratáló és bőrlágyító szereket (krémek vagy olyan készítmények, amelyek megakadályozzák a bőr vízvesztését és bőrlágyító hatásuk van).
- Kerülni kell a helyi keratolitikus - vagy hámlasztó hatású akne-ellenes szereket a Medinac kezelés során.

Termékenység, terhesség és szoptatás

Aki Ön terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A Medinac-ot nem szabad a terhesség ideje alatt alkalmazni. Aki teherbe eshet, annak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Medinac kezelés alatt és annak befejezését követő egy hónapig.

Aki a Medinac-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő egy hónapon belül mégis terhes lesz, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és beszéljen kezelőorvosával. A kezelőorvos elküldheti szakorvoshoz tanácsadásra.

Amennyiben a Medinac-ot terhesség alatt használják, nagy valószínűséggel károsíthatja a magzatot (orvosi nyelven teratogén). Emellett a vetélés kockázatát is növeli.

A Medinac az agy, az arc, a fül, a szem, a szív és néhány mirigy (úgy mint csecsemőmirigy, mellékpajzsmirigy) súlyos fejlődési rendellenességét okozhatja a magzatban.

Szoptatás

A Medinac-ot tilos a szoptatás ideje alatt szedni. A gyógyszer nagy valószínűséggel bejut az anyatejbe, és károsíthatja gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés alatt az éjszakai látás romolhat, ami hirtelen is bekövetkezhet. Ritka esetben ez a kezelés abbahagyása után is fennállhat. Nagyon ritkán álmoságot és szédülést jelentettek. Aki ezeket tapasztalja, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket.

A Medinac szójababolajat, Ponceau 4R-t (E124) és szorbitot tartalmaz:

- A készítmény szójababolajat tartalmaz. Ne szedje ezt a gyógyszerkészítményt, Aki allergiás a földimogyoróra vagy a szójára.
- A készítmény Ponceau 4R-t (Kosnil vörös A, E124) tartalmaz, mely allergiás reakciót okozhat.
- A készítmény szorbitot tartalmaz. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdené szedni a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Medinac-ot?

A készítmény javasolt kezdő adagja naponta 0,5 mg testtömeg-kilogrammonként (0,5 mg/ttkg/nap). Például: akinek testsúlya 60 kg, a kezdő adagja 30 mg lesz naponta.

Néhány hét múlva az orvos módosíthatja az adagot. Ez attól függ, hogy a beteg hogyan reagál a kezelésre. A legtöbb beteg esetében az adag 0,5 és 1,0 mg/ttkg/nap között van.

A kapszulákat naponta egyszer vagy kétszer kell bevenni, étkezés után, egészben lenyelve folyadékkal vagy egy falat étellel. A kapszulákat nem szabad szétrágni vagy összetörni!

Akinek súlyos veseproblémái vannak, annak a Medinac-kezelést kisebb adaggal kell kezdeni (pl. 10 mg/nap adaggal) majd az adagot a maximálisan tolerálható dózissal kell emelni. Aki a javasolt adagot nem tolerálja, az orvos kisebb dózissal folytathatja a kezelést, ez viszont azt jelentheti, hogy a kezelés időtartama és az akne kiújulásának veszélye megnő.

Egy kúra általában 16-24 hétig tart. A legtöbb betegnek egy kúra elegendő. Az akne tovább javulhat a kezelés befejezése utáni 8 hét alatt. Ezért egy újabb kúrát csak ezen időszak letelte után szabad elkezdeni.

Néhány betegnél az akne romolhat a kezelés első néhány hete alatt, de a tünetek a kezelés folytatása során javulnak.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Medinac-ot vett be?

Aki több kapszulát vett be, vagy aki véletlenül másnak a Medinac-adagjából vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórházat.

Mit tegyen, aki elfelejtett bevenni egy adagot?

Aki kihagyott egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Ha a következő adag bevitelének ideje közel van, hagyja ki az elfelejtett adagot, és folytassa a kezelést a szokott módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így A Medinac is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a mellékhatások gyakran a kezelés abbahagyását követően megszűnnek. Mások súlyosak lehetnek, és azonnali orvosi beavatkozást igényelhetnek.

Azonnali orvosi beavatkozást igénylő mellékhatások:

Bőrproblémák. Gyakoriságuk nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): súlyos bőrkiütés (eritéma multiforme, Stevens-Johnson szindróma, és toxikus epidermális nekrolízis), mely életveszélyes lehet és azonnali orvosi beavatkozást igényel. Kezdetben gyakran közepén hólyagot tartalmazó körkörös folt formában jelentkezik, általában a karon és a kézen, illetve a lábon és a lábfejen. Súlyosabb esetben hólyagos bőrkiütés lehet a mellkason és a háton. További tünetek is előfordulhatnak, mint például a szem fertőzése (kötőhártya-gyulladás) vagy fekélyek a szájban, torokban és az orrban. A kiütés súlyos formájában a bőr kiterjedten lehámlik, amely életveszélyes lehet. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket gyakran előzi meg fejfájás, láz, testi fájdalom (influenza-szerű tünetek).

Amennyiben súlyos kiütés vagy ilyen bőrijelenségek alakulnak ki, hagyja abba a Medinac alkalmazását és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Pszichiátriai kórképek.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- depresszió, vagy más súlyos mentális problémák. A tünetek az alábbiak lehetnek: szomorú, vagy érdektelen hangulat, hangulatváltozások, szorongás, sírásrohamok, ingerlékenység, a társasági vagy sport aktivitás érdektelenné és örömtelenné válása, túl sok vagy túl kevés alvás, testsúly- vagy étvágyváltozás, az iskolai vagy munkatevékenység romlása, koncentrációzavar;
- a már fennálló depresszió súlyosbodása;
- a betegek agresszívvá, erőszakossá válnak.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- néhány betegnek olyan gondolatai voltak, hogy kárt tesznek magukban, vagy véget vetnek saját életüknek (öngyilkossági gondolatok), egyes betegek megpróbáltak véget vetni életüknek (öngyilkosságot kíséreltek meg), vagy véget vetettek életüknek (öngyilkosság). Ezek a betegek nem feltétlenül tűnnek depressziósnak.
- Szokatlan viselkedés.
- Pszichózis jelei: a beteg elveszti kapcsolatát a valósággal, hangokat hall, vagy olyan dolgokat lát, amelyek valójában nincsenek ott.

Aki a fenti pszichiátriai tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához! Lehet, hogy kezelőorvosa tanácsára abba kell hagynia a Medinac szedését. Lehetséges azonban, hogy ez nem elég a tünetek megszüntetésére és kezelőorvosa további segítségére is szüksége lehet.

Allergiás reakciók

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): súlyos (*anafilaxiás*) reakciók: légzési vagy nyelési nehézség, amelyet a torok, arc, ajkak vagy száj hirtelen fellépő duzzadása okoz. A kéz, lábfej, boka hirtelen duzzadása szintén előfordulhat.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): hirtelen mellkasi szorító érzés, légszomj és nehézlégzés, különösen asztmás betegeknél.

Aki súlyos allergiás reakciót észlel, azonnal hívjon mentőt! Aki bármilyen allergiás reakciót észlel, hagyja abba a Medinac szedését és forduljon kezelőorvosához.

A csont- és izomrendszer. Gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): izomgyengeség, mely potenciálisan életveszélyes lehet. Ezt kísérik a kezek, lábak nehéz mozgathatósága, fájdalmas, duzzadt, véráláfutásos területek test szerte, sötét színű vizelet, csökkent vizeletürítés, vagy a vizeletürítés megszűnése, zavartság, kiszáradás. Ezek a rabdomiolízis (az izomszövet leépülése, mely veseelégtelenséghez vezethet) tünetei. Ez akkor fordulhat elő, ha a beteg a Medinac szedése alatt intenzív fizikai tevékenységet folytat.

Máj- és vesebetegségek tünetei. Nagyon ritkák (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, fáradtságérzés. Ezek a hepatitis jelei lehetnek.
- Vizeelési nehézség, duzzadt és puffadt szemhéjak, erős fáradtságérzés. Ezek a vesegyulladás jelei lehetnek.

Máj- és vesebetegség tünetei jelentkezésekor azonnal abba kell hagyni a Medinac szedését és a kezelőorvoshoz kell fordulni.

Idegrendszeri betegségek és tünetek. Nagyon ritkák (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tartós fejfájás, melyet émelygés, hányás és látásának változása, például homályos látás kísér. Ezek a jóindulatú koponyaűri nyomásfokozódás jelei lehetnek, különösen akkor, ha a Medinac-ot bizonyos antibiotikumokkal (tetraciklinek) adják együtt. Azonnal abba kell hagynia Medinac szedését és a kezelőorvoshoz fordulni.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek. Nagyon ritkák (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): erős hasi fájdalom, melyet súlyos véres hasmenés, émelygés és hányás is kísérhet. Ezek súlyos bélrendszeri betegségek jelei lehetnek. Azonnal abba kell hagynia Medinac szedését és a kezelőorvoshoz fordulni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek. Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): homályos látás.

Akinél homályos látás lép fel, azonnal hagyja abba a Medinac szedését és forduljon kezelőorvosához. Aki látásával kapcsolatban bármilyen változást észlel, amint lehet, tájékoztassa kezelőorvosát.

A Medinac alkalmazása során fellépő egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Bőrszárazság, különösen az ajkakon és az arcon, bőrgyulladás, cserepes és gyulladt ajkak, kiütések, enyhe viszketés és enyhe hámlás. Hidratáló krémet kell használni a kezelés kezdetétől.
- A bőr a szokásosnál sérülékenyebbé és pirosabbá válik, különösen az arcon.
- Hátfájás; izom és ízületi fájdalom különösen gyermekeken és tizenéveseken. A Medinac kezelés ideje alatt az intenzív fizikai aktivitást csökkenteni kell, hogy a csontok és izmok betegségei ne romoljanak.
- A szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás) és a szemhéj szélének gyulladása; szemszárazság és szemirritáció. Megfelelő szemcseppet kell használni. Aki a szem szárazságát tapasztalja és kontaktlencsét használ, a kezelés időtartama alatt szemüveget kell viselnie.
- A vérvizsgálatok során tapasztalható a májenzimszint megemelkedése.
- Változások a vérzsír értékekben (beleértve az ún. nagydenzitású lipoproteineket vagy a triglicerideket).
- Véraláfutások, vérzések, vagy fokozott véralvadási készség, ha a véralvadásban szerepet játszó sejtek érintettek.
- Vérszegénység, gyengeség, szédülés, sápadtság, ha a vörösvértestek érintettek.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás.
- Koleszterinszint emelkedése a vérben.
- Fehérje vagy vér megjelenése a vizeletben.
- A fertőzések iránti érzékenység nőhet, ha a fehérvérsejtek érintettek.
- Az orrüreg kiszárad és „pörkösödik”, ami enyhe orrvérzést okozhat.
- Fájdalmas vagy gyulladt torok és orr.
- Allergiás reakciók, pl. bőrkiütés és viszketés. Aki bármilyen allergiás reakciót észlel, hagyja abba a Medinac szedését és forduljon kezelőorvosához.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): hajhullás (alopecia). Ez általában átmeneti. A kezelés befejezése után a haj állapota normalizálódni fog.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az éjszakai látás romolhat, a színlátás romlása akár színvaktságig is.
- A szem fényérzékenysége fokozódhat, ezért előfordulhat, hogy a túl erős napfénnel szembeni védelem érdekében napszemüveget kell viselni.
- Egyéb látásproblémák is felléphetnek, pl. homályos látás, eltorzult látás és homályos szemfelszín (szaruhártya homály, szürke hályog), a szaruhártya gyulladása.
- Rendkívül erős szomjúságérzés, gyakori vizeletürítés, a vérvizsgálat vércukorszint emelkedést mutat. Ezek a cukorbetegség tünetei lehetnek.
- Az akne romolhat a kezelés első néhány hete alatt, de a tünetek a kezelés folytatása során javulnak.
- A bőr gyulladt, duzzadt és sötétebb, különösen az arcon.
- Túlzott izzadás vagy viszketés.
- Ízületi gyulladás (arthritis), csontelváltozások (lelassult növekedés, csontkinövés és a csontsűrűség változása), a még növekedésben levő csontok megállhatnak a növekedésben.
- A lágy szövetek elmeszesedése, az inak fájdalma és erős fizikai aktivitás esetén a vérben emelkedik az izomlebomlási termékek szintje.
- Fokozott fényérzékenység.

- Körömágy körüli szövetekben helyi bakteriális fertőzés, köröm elváltozások.
- Duzzanat, váladékozás, gennygyülem.
- Műtétek után megvastagodott hegesedés.
- Fokozott testszőrzet-növekedés.
- Görcsök, álmoság, szédülés.
- Nyirokcsomó-duzzanat.
- Torokszárazság, rekedtség.
- Hallásproblémák.
- Általános rossz közérzet.
- Magas húgysavtartalom a vérben.
- Bakteriális fertőzések.
- Erek gyulladása (néha véraláfutással és vörös foltokkal).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): sötét vagy barnás színű vizelet.

Hogyan kell a Medinac-ot tárolni?

Legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A maradék kapszulákat vissza kell juttatni a gyógyszerésznek. A beteg csak abban az esetben tartsa meg őket, ha kezelőorvosa ezt javasolja.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Medinac 10 mg, 20 mg lágy kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. július 19-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga az izotretinoin.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszulák forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mediner Kft., Debrecen.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszuláknak a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Roaccutane® 10 mg and 20 mg capsule (Roche), melyek Magyarországon is forgalomban vannak.

Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszula javallata: az acne súlyos formái (noduláris acne, acne conglobata, vagy maradandó hegesedés veszélyével járó acne), melyek a hagyományos szisztémás antibakteriális és helyi kezelésre nem reagálnak.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszula gyógyszerkészítmények isotretinoin hatóanyagot tartalmaznak.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1987-ben engedélyezett Roaccutane® 20 mg lágy kapszula (Roche) volt.

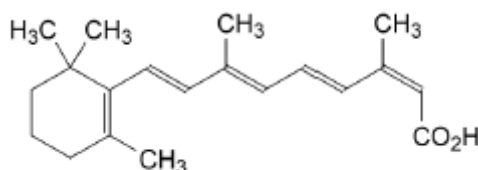
II.2 Hatóanyag

Az isotretinoin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP-ek) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): isotretinoin

Kémiai név: (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciklohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraénsav

Szerkezet:



Sárga vagy világos narancssárga, kristályos por. Vízben gyakorlatilag nem oldódik; diklórmetánban oldódik; alkoholban kevésbé oldódik. Az anyag – különösen oldatban – levegőre, hőre és fényre érzékeny. Légmentesen záró tartályban, fénytől védve, 25 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten tárolandó.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP-ek megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer maradékra, újravizsgálati időre és a csomagolásra. A készítménygyártó minőségi előírása további kiegészítő követelményt tartalmaz a részecskeméret eloszlásra vonatkozóan.

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 referenciaanyagokat a termékgyártó megfelelően jellemezte. A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termékek külleme:

- a 10 mg-os lágy kapszula kb. 10 mm hosszúságú és 6,8 mm szélességű, sárga/narancssárga, átlátszatlan, viszkózus folyadékot tartalmazó halványlila, ovális, lágy zselatin kapszula.
- a 20 mg-os lágy kapszula kb. 13 mm hosszúságú és kb. 8 mm szélességű, sárga/narancssárga, átlátszatlan, viszkózus folyadékot tartalmazó vöröses barna, ovális, lágy zselatin kapszula.

Csomagolás: lágy zselatin kapszulák PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló kapszula kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a 10 mg-os és 20 mg-os lágy kapszula töltete a következő összetevőket tartalmazza: finomított szójababolaj, all-rac- α - tokoferol, nátrium-edetát-dihidrát, butilhidroxianizol, részlegesen hidrogénezett szójababolaj, hidrogénezett növényi olaj és sárga méhviasz.

A kapszulahéj összetevői a 10 mg-os lágy kapszula esetén: zselatin, glicerin (98-101%), nem kristályosodó szorbit-szirup, titán-dioxid (E171), Ponceau 4R (E124), fekete vas-oxid (E172) és tisztított víz, a 20 mg-os lágy kapszula esetén zselatin, glicerin (98-101%), nem kristályosodó szorbit-szirup, titán-dioxid (E171), Ponceau 4R (E124), indigókármin (E132) és tisztított víz.

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

Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens termékekkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás, amely tartalmazza a gyártásközi vizsgálatokat is, 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 a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A termékek analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmények minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylataikat 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 a 3 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 30 °C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszulák 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

Az izotretinoin 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

Az izotretinoin a transz-retinsav (tretinoin) sztereoizomerje. Az izotretinoin pontos hatásmechanizmusa még nem ismert részleteiben, de azt tudjuk, hogy a súlyos acnéban megfigyelhető klinikai javulás együtt jár a faggyúmirigyek működésének, valamint – szövettanilag igazoltan – azok méretének csökkenésével. Továbbá igazolták, hogy az izotretinoinnak dermális gyulladásgátló hatása is van.

III.3 Farmakokinetika

Az izotretinoinnak a gastrointestinális rendszerből való felszívódása változó és a terápiás tartományban a dózissal lineáris. Kutyaon végzett vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy a szisztémás biológiai hasznosulás meglehetősen alacsony szintű és változó. Ha az izotretinoint étkezés közben veszik be, a biológiai hasznosulás megkétszereződik az éhezés során észlelthez képest.

Az izotretinoin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, főleg albuminhoz. Koncentrációja az epidermisben csak fele a szérumban lévő koncentrációnak.

Per os adagolás után három fő metabolitot azonosítottak a plazmában: 4-oxo-izotretinoin, tretinoin (csupa-transz retinsav) és 4-oxo-tretinoin. Ezek a metabolitok biológiai aktivitást mutattak néhány *in vitro* tesztben. Az izotretinoin és a tretinoin (csupa-transz retinsav), reverzibilisen metabolizálódnak (interkonverzió), ezért a tretinoin metabolizmusa az izotretinoinéhoz kapcsolódik.

Per os adagolás után a radioaktívan jelzett izotretinoin egyforma arányban jelent meg a vizeletben és a székletben.

Az izotretinoin fiziológiás retinoid, az endogén retinoid-koncentráció mintegy két héten belül érhető el az izotretinoin-terápia abbahagyása után.

III. 4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/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

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az izotretinoin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszula forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az izotretinoin szintetikus A-vitamin származék. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az izotretinoinnak a gastrointestinalis rendszerből való felszívódása változó és a terápiás tartományban a dózissal lineáris.

Az izotretinoin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez.

Per os adagolás után három fő metabolitot azonosítottak a plazmában: 4-oxo-izotretinoin, tretinoin (csupa-transz retinsav) és 4-oxo-tretinoin.

Az izotretinoin és a tretinoin (csupa-transz retinsav), reverzibilisen metabolizálódnak (interkonverzió), ezért a tretinoin metabolizmusa az izotretinoinéhoz kapcsolódik.

Per os adagolás után a radioaktívan jelzett izotretinoin egyforma arányban jelent meg a vizeletben és a székletben.

Az izotretinoin fiziológiás retinoid, az endogén retinoid-koncentráció mintegy két héten belül érhető el az izotretinoin terápia abbahagyása után.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A vizsgált (teszt) készítmény a Medinac 20 mg lágy kapszula, a referens készítmény a Roaccutane 20 mg kapszula (Roche) volt.

A beadványban három bioegyenértékűségi vizsgálatról nyújtott be eredményeket a kérelmező. Egy, a kérelem szempontjából kulcsfontosságút és két, a kérelem szempontjából támogató jellegűt. A két támogató jellegű bioegyenértékűségi vizsgálat megfelel a jelenleg érvényben lévő EMA útmutatóknak, Az említett két, támogató jelleggel benyújtott vizsgálatot egy újonnan, 2015-ben végzett vizsgálattal helyettesítettek.

Az izotretinoint a plazmában validált LC/MS/MS eljárással határozták meg.

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati (teszt) és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-T} , C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén C_{min} ;
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és a referens készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_{0-T} , C_{max} és C_{min} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00%-125.00% intervallumba estek.

Az eredmények, a megfelelő konfidencia intervallumok:

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R%	Konfidencia-intervallum 90%
AUC_t	107.47	1.0188, 1.1337
C_{max}	104.51	0.9501, 1.1497

Értékelés: az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_t , C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén a megfelelő konfidencia intervallumok a 80.00-125.00% intervallumba estek.

Biowaiver

A kérelmező biowaiver igényt nyújtott be a 10 mg-os hatáserősségre az általános biowaiver-kritériumok alapján (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**). Mivel az összes szükséges kritérium teljesül, a kérelem elfogadható.

Ennek alapján a Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszulák bioegyenértékűsége a referens készítményekkel bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

Az izotretinoin a transz retinsav (tretinoin) sztereoizomerje. Fő farmakológiai hatása, hogy befolyásolja a sejtprolifерációt és differenciálódást. Pontos hatásmechanizmus még nem ismert, de *in vitro* megfigyelték, hogy a sejtek mitotikus aktivitása, a DNS és RNS szintézis, a fehérjeszintézis, a valamint a poszttranszlációs glikoziláció megnövekedett, Súlyos acnéban megfigyelhető klinikai javulás együtt jár a faggyúmirigyek működésének csökkenésével, és – szövettanilag igazoltan – a faggyúmirigyek méretének csökkenésével. Továbbá igazolták, hogy az izotretinoinnak dermális gyulladásgátló hatása van.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

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

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Teratogenitás. Pszichiátriai betegségek, beleértve a depressziót, öngyilkossági hajlamot és a szorongást. Szembetegségek, beleértve a szaruhártya homályt, csökkent éjszakai látást és a szaruhártya-gyulladást. A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei, beleértve a csontok változásait és a rhabdomiolízist. Jóindulatú koponyaűri nyomásfokozódás. A vér triglicerid szintjének súlyos emelkedése, mely néha akut hasnyálmirigy-gyulladással járhat együtt. Súlyos bőrreakciók (beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermális nekrolízist). Súlyos allergiás reakciók.
Fontos lehetséges kockázatok	Gyomor- bélrendszeri betegségek, beleértve a gyulladásos bélbetegséget. A készítmény használata magas kockázatú betegeknél (cukorbetegségben szenvedők, túlsúlyosak, túl magas A-vitamin szinttel rendelkező betegek, alkoholbetegek, nagyon magas vérzsír-szintű betegek, egyidejűleg tetraciklineket szedők).
Hiányzó információ	Nincs azonosított hiányzó információ

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.

Kockázatsökkentő intézkedések: a rutin intézkedéseken (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) kívül a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggály) előfordulásának és súlyosságának minimalizálására kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések kerültek bevezetésre a forgalomba hozatali engedély feltételeként.

A kiegészítő kockázatsökkentő eszközök az alábbi kockázat miatt kerülnek bevezetésre: teratogén (az embrió vagy magzat fejlődési rendellenességét okozó) hatás

Kockázatsökkentő eszköz(ök)

Célkitűzés és indoklás: a betegeknek és egészségügyi szakembereknek meg kell érteniük a teratogén hatások kockázatát és ezen kockázat megfelelő kezeléséhez szükséges eljárásokat annak érdekében, hogy minimalizálják a teratogén hatás előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

Javasolt intézkedés: oktatási anyagok terjesztése a havonta történő gyógyszerfelírás, a havi terhességi teszt szükségességének és a gyógyszer kiadására vonatkozó ajánlás hangsúlyozására, valamint Tudomásul vételi nyilatkozat (tájékoztatóson alapuló beleegyezés), melyet a fogamzóképes korú nőbetegeknek alá kell írniuk.

Az oktatási anyagok listája:

- Izotretinoin felírására vonatkozó útmutató orvosoknak.
- Ellenőrző lista nőbetegeknek izotretinoint felíró orvosoknak.
- Útmutató gyógyszerészeknek az izotretinoin kiadásáról.
- Útmutató a betegnek az izotretinoin használatáról.
- Tudomásul vételi nyilatkozat nőbetegeknek.
- Általános Tudomásul vételi nyilatkozat.

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 Medinac 10 mg és 20 mg lágy kapszulák bioegyenértékűségét a Roaccutane 10 mg és 20 mg lágy kapszulákkal (Roche) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az izotretinoin két hatáserősségének lágy kapszula gyógyszerformájú generikus készítménye. A kért javallat: az acne súlyos formái (noduláris acne, acne conglobata, vagy maradandó hegesedés veszélyével járó acne), melyek a hagyományos szisztémás antibakteriális és helyi kezelésre nem reagálnak.

A 20 mg-os hatáserősség bioegyenértékűségét a Roche Roaccutane 20 mg kapszulával kérelmező megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal bizonyította. A 10 mg-os hatáserősségre kért biowaiver elfogadható.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

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: