

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Thiotep
600 mg filmtabletta

(alfa-liponsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma Zrt.

Kelt: 2021.01.22.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
Tudnivalók a Thiotep alkalmazása előtt.....	4
Hogyan kell alkalmazni a Thiotep-et?	5
Lehetséges mellékhatások.....	7
Hogyan kell a Thiotep-et tárolni?	7
Tudományos összefoglaló.....	8
I. BEVEZETÉS	9
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK	10
II.1 Bevezetés.....	10
II.1 Hatóanyag – Tioktánsav	10
II.2 Gyógyszerkészítmény.....	11
II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK.....	13
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia.....	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxicológia.....	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	14
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK.....	15
IV.1 Bevezetés.....	15
IV.2 Farmakokinetika	15
IV.3 Farmakodinámia és klinikai hatásosság.....	16
IV.4 Klinikai biztonságosság.....	16
IV.5 Farmakovigilancia	17
IV.5.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	17
IV.5.2 Kockázatkezelési terv.....	17
IV.5.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése.....	17
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT..	18
V.1 Összefoglalás.....	18
V.2 Osztályozás.....	18
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	18
VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	19

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Thiotep 600 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából. Az Intézet a beadványt megfelelőnek találta, majd kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma Zrt.

A Thiotep 600 mg filmtabletta hatóanyaga az alfa-liponsav (tioktánsav), a készítmény 600 mg alfa-liponsavat tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagként 3,125 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettá magban: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.
- filmbevonatban: kinolinsárga (E104), talkum, polietilén-glikol, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, hipromellóz (HPMC 2910).

A Thiotep 600 mg filmtabletta (továbbiakban Thiotep) sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, sima felületű kb. 21 mm hosszúságú, kb. 9,7 mm szélességű és kb. 6,4 mm magasságú filmtabletta. A filmtabletták 30, 60, 100 vagy 500 db-os kiszerelésben, buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A cukorbetegség (diabetes mellitus) következtében kialakuló magas vércukorszint glükóz-felhalmozódást okoz az erek falának fehérjéin. Ez a folyamat vérátáramlás csökkenéséhez és ezáltal helyi vérellátás csökkenéséhez vezet, ami a perifériás idegeket károsító szabad oxigénmolekulák fokozott képződésével jár. Ebben az állapotban az antioxidánsok szintjének csökkenése is kimutatható a perifériás idegekben.

Az alfa-liponsav vitaminszerű, a szervezetben képződő anyag, ami a szervezet bizonyos anyagcsere folyamatait befolyásolja. Az alfa-liponsav antioxidáns tulajdonsága révén védi az idegsejteket a káros bomlástermékekkel szemben.

A Thiotep a cukorbetegséghez társuló idegrendszeri zavarok, úgynevezett perifériás polineuropátia diabetika tüneteinek kezelésére javasolt. Az alfa-liponsav hatására javul a perifériás idegek működése, csökkennek az érzészavarok, mint égő érzés, fájdalom, zsibbadásérzés, bizsergésérzés.

Tudnivalók a Thiotep alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Thiotep, ha a beteg:

- allergiás az alfa-liponsavra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Aki a Thiotep alkalmazását tervezi, a kezelés megkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Előfordulhat a vizelet szagának megváltozása a Thiotep alkalmazásakor, ennek azonban nincs klinikai jelentősége.

Egy bizonyos humán leukocita antigén genotípussal (amely gyakoribb a japán és koreai betegeknél, de megtalálható a kaukázusiaknál is) rendelkező betegek hajlamosabbak az inzulin autoimmun szindróma (a vércukor-szabályozó hormonok rendellenessége, amely a vércukorszint kifejezett csökkenésével jár) kialakulására, ha tioktánsavval kezelik őket.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a klinikai tapasztalatok elégtelensége miatt a Thiotep készítmény alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Thiotep

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Nem zárható ki, hogy a Thiotep egyidejű alkalmazása a ciszplatin (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer) hatásának csökkenéséhez vezet.

A Thiotep hatóanyaga az alfa-liponsav könnyen lép kémia reakcióba a fémionokkal, ezért nem alkalmazható egyidejűleg úgynevezett fém-komplex vegyületekkel (például vaskészítmények, magnéziumkészítmények, kalcium tartalmuk miatt tejtermékek). Ha a készítményt a beteg 30 perccel reggeli előtt veszi be, a vas- és magnéziumkészítmények ebédidőben vagy este vehetők be.

Mivel a Thiotep az inzulin és a szájon át szedhető antidiabetikumok vércukorszint-csökkentő hatását erősítheti, ezért a vércukorszint rendszeres ellenőrzése ajánlott, különösen a Thiotep-terápia kezdetén. Egyes esetekben szükségessé válhat az inzulin vagy a szájon át szedhető antidiabetikumok adagjának csökkentése a túlzott vércukorszint-csökkenés (hipoglikémia) elkerülése érdekében.

A Thiotep egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A rendszeres alkoholfogyasztás jelentős kockázatot jelent az idegrendszeri betegségek klinikai tüneteinek kialakulásában és súlyosbodásában, és így gyengítheti a kezelés eredményességét. A cukorbetegség szövődményeként kialakuló idegrendszeri betegségekben szenvedő betegek ezért lehetőleg tartózkodjanak az alkohol fogyasztásától. Ez vonatkozik a kezelésmentes időszakokra is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha a beteg terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A gyógyszeres kezelés általános alapelve, hogy a terhesség és/vagy szoptatás ideje alatt bármely gyógyszer csak a kockázat/haszon gondos mérlegelését követően adható.

Ezért terhes és/vagy szoptató nők alfa-liponsavval történő kezelése kizárólag az orvos gondos mérlegelése után és ellenőrzése mellett végezhető, mivel ezen betegek esetén nincs klinikai tapasztalat. Speciális állatkísérleteknél a termékenységre vagy a magzati fejlődésre gyakorolt káros hatást nem észleltek.

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy az alfa-liponsav átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a készítmény befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Thiotep 600 mg filmtabletta laktózt tartalmaz

Amennyiben a betegről már korábban kiderült, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell alkalmazni a Thiotep-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, forduljon a kezelőorvoshoz vagy gyógyszerészhez.

A készítmény ajánlott adagja

Naponta egyszer 1 db Thiotep 600 mg filmtabletta (azaz 600 mg alfa-liponsav), körülbelül fél órával az első étkezés előtt.

A kezelés időtartama

Mivel a perifériás polineuropátia krónikus betegség, lehetséges, hogy a Thiotep 600 mg filmtablettát hosszabb ideig kell szedni. A kezelőorvos egyéni szempontok figyelembe vételével dönthet a kezelés időtartamáról.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát egészben, kevés folyadékkal, éhgyomorra kell bevenni.

Étellel együtt bevéve csökkenhet az alfa-liponsav felszívódása. Ezért ajánlott az egész napi adagot fél órával a reggeli előtt bevenni, különösen azoknak a betegeknek, akiknél elhúzódó az emésztési idő.

Ha a beteg a filmtabletta alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény esetében csekély hatásúnak bizonyul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Mit tegyen az, aki az előírtnál több Thiotep-et vett be?

Túladagolás esetén hányinger, hányás és fejfájás jelentkezhet.

Izolált esetekben, súlyos – részben életveszélyes – mérgezési tüneteket (görcsrohamok, sav-bázis egyensúly megbomlása miatti savasság a vérben, és/vagy súlyos véralvadási zavarok) figyeltek meg, több mint 10 g alfa-liponsav bevétele után, különösen alkohollal együtt alkalmazva.

Ha a legkisebb gyanú felmerül Thiotep-túladagolásra (például több mint 10 db 600 mg-os tablettát felnőtteknél és több mint 50 mg/testtömeg-kilogramm adag gyermekeknél), azonnali kórházba szállítás és mérgezés esetén általános terápia megkezdése (például hánytatás, gyomormosás, aktív szén adása) indokolt. A görcsrohamok, sav-bázis egyensúly zavarok, egyéb életveszélyes tünetek feltétlenül intenzív terápiát igényelnek.

Mit tegyen az, aki elfelejtette bevenni a Thiotep-et?

A kezelést az adagolási rend szerint kell folytatni, kihagyott tablettát nem szabad kétszeres adaggal pótolni.

Mit tegyen a beteg, ha idő előtt abbahagyja a Thiotep szedését?

A kezelés befejezésével a tüneteket súlyosbodhatnak, így mielőtt a beteg abbahagyja a tabletták szedését kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

Lehetséges mellékhatások

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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányinger;
- szédülés.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás bőrreakciók, mint bőrkíütés, csalánkiütés és viszketés. Amennyiben allergiás tüneteket észlel, hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal forduljon orvoshoz;
- gyomor- bélrendszeri tünetek, például hányás, gyomor- és belfájaldalmak, hasmenés;
- ízérvészavarok;
- a cukor (glükóz)-felhasználás javulása következtében, a vércukorszint csökkenhet. Ilyen esetben a tünetek az alacsony vércukorszintre (hipoglikémia) emlékeztetnek: szédülés, verejtékezés, fejfájás és látászavarok.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság):

- a vércukor-szabályozó hormonok rendellenessége, amely a vércukorszint kifejezett csökkenésével jár (inzulin autoimmun szindróma).

Hogyan kell a Thiotep-et tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti buborékcsoomagolásában tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Thiotep 600 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. december 10-én 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 hatóanyaga alfa-liponsav (tioktánsav).

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az OGYÉI Gyógyszer-engedélyezési és Módszertani Főigazgatóság engedélyezte a Thiotep 600 mg filmtabletta forgalomba hozatalát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma Zrt.

A kérelmező a Thiotep 600 mg filmtabletta készítménynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét bioekvivalencia-vizsgálattal igazolta. A referencia-készítmény a Thioctacid HR 600 mg film-coated tablets (MEDA Pharma, Németország), mely Magyarországon Thioctacid 600 mg filmtabletta (Mylan EPD Kft., OGYI-T- 6164/01-02) néven van forgalomban.

A készítmény terápiás javallatai:

- Perifériás (sensomotoros) polyneuropathia diabetica tüneteinek kezelése.

A forgalomba hozatali engedély az *emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről* szóló 450/2017 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (1) bekezdése alapján nemzeti eljárásban, generikus beadványra került kiadásra.

A javallat 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) cikke alapján generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A Thiotep 600 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény hatóanyaga alfa-liponsav (tioktánsav).

A kérelmező a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolta. A referencia készítmény a Thioctacid HR 600 mg filmtabletta (Meda Pharma) volt.

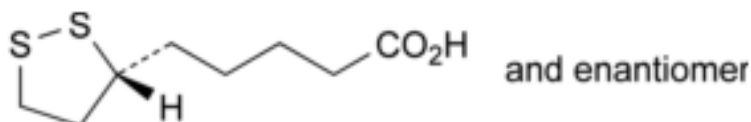
II.1 Hatóanyag - Tioktánsav

A tioktánsav hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): tioktánsav

Kémiai név: 5-[(3R)-1,2-ditiolán-3-il] pentánsav

Szerkezet:



A tioktánsav sárga, kristályos por, vízben alig oldódik, dimetilformamidban nagyon bőségesen, metanolban bőségesen oldódik. A molekula kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag racém.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékokra, újravizsgálati időre és elemszennyezőkre vonatkozó kockázatbecslésre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl optikai forgatásra vonatkozóan is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján 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.

A Tanúsítványon megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.2 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: Sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, sima felületű, kb. 21 mm hosszúságú, kb. 9,7 mm szélességű és kb. 6,4 mm magasságú filmtabletta.

Csomagolása: PVC/PVDC//Al buboréksomagolás és doboz.

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

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz. A filmbevonat összetétele: kinolinsárga (E104), talkum, polietilén-glikol, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, hipromellóz (HPMC 2910).

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 készítménykel 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 megfelelősége 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 bioegyenértéküség vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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 Legfeljebb 25°C-on tárolandó, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban.

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

II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Thiotep 600 mg filmtabletta készítmény 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 tioktánsav 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 tioktánsavnak két optikai izomerje létezik: R-ALA és S-ALA. Az R-izomer a szervezetben képződik és fehérjékhez kötődik. Terápiás céllal azonban általában az R formát használják az R- és S-ALA racém keverékében. A természetben az R-izomer fehérjékhez kötötten fordul elő, ahol esszenciális kofaktor számos mitokondriális enzim komplexben.

III.3 Farmakokinetika

A tioktánsav felszívódása meglehetősen variábilis, a kifejezett first pass effektusnak köszönhetően a Thioctacid filmtablettából a bomlatlan alfa-liponsav abszolút biohasznosulása (iv. alkalmazással összehasonlítva) kb. 20%. Az alfa-liponsav tablettá relatív biohasznosulása (a per os alkalmazott oldattal összehasonlítva) meghaladja a 60%-ot. A plazma felezési ideje kb. 25 perc.

A Thiotep 600 mg filmtablettát egészben, kevés folyadékkal, éhgyomorra kell bevenni. Étellel együtt bevéve csökkenhet az alfa-liponsav abszorpciója.

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 a tioktánsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A tioktánsav ismert, perifériás polyneuropathia diabetica tüneteinek kezelésére használatos gyógyszer. A referens készítménnyel való bioegyenértékűség megállapítása a benyújtott bioekvivalencia-vizsgálat értékelésén alapult.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Emberben per os alkalmazás után az alfa-liponsav gyorsan felszívódik. A kifejezett first pass effektusnak köszönhetően a Thiotep filmtablettából a bomlatlan alfa-liponsav abszolút biohasznosulása (iv. alkalmazással összehasonlítva) kb. 20%. Az alfa-liponsav tablettá relatív biohasznosulása (a per os alkalmazott oldattal összehasonlítva) meghaladja a 60%-ot.

A gyors szöveti eloszlás következtében az alfa-liponsav plazma felezési ideje kb. 25 perc. Kb. 4 µg/mikrogramm/ml maximális plazmaszintet mértek kb. fél órával 600 mg alfa-liponsav orális alkalmazása után.

A biotranszformáció túlnyomórészt az oldalláncok oxidáció útján való megrövidülésével (béta oxidáció) és/vagy a megfelelő tiolok S-metilezésével megy végbe.

Az alfa-liponsav túlnyomórészt, 80-90%-ban renális úton eliminálódik, főként metabolitok formájában.

Idős betegeken nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek klinikai szempontból jelentős megváltozását.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező egy pivotális bioekvivalencia vizsgálatot nyújtott be a generikus beadvány alátámasztására. A vizsgálat célja megvizsgálni a per os adott Thioctic acid 600 mg filmtabletta (Evapharma) és a Thioctic acid HR 600 mg filmtabletta (MEDA Pharma) közti bioegyenértékűséget egészséges felnőtt önkénteseken éhgyomri esetben.

A vizsgálat modellje: egyszeres dóziszú, randomizált, nyílt, négy-periódusú, két-szekvenciás fully-replicated keresztezett bioekvivalencia vizsgálat 7 napos kimosási periódussal.

Az alkalmazott bioanalitikai és statisztikai módszerek helyesen lettek megválasztva. A bioekvivalencia kritérium megfelel az érvényben levő bioekvivalencia guideline ajánlásainak. Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

Eredmények:

A LLOQ (10.00 ng/mL) a legkisebb C_{max}-hoz (397.8 ng/mL) képest is kisebb volt annak 5%-nál, így minden pre-dose koncentráció detektálására megfelelő mérési határ lett kiválasztva. Első időpontban mért C_{max} nem fordult elő a vizsgálat során, tehát elegendően hosszú kimosási periódus lett kiválasztva a carry-over hatások elkerülésére.

Összegzés:

Table 9 %Point Estimate & 90% Confidence interval results for Thiocetic acid (SAS output)

Parameter	Point Estimate	Confidence Interval	Within Subject Variability (WSV)	Accepted Confidence Interval
C _{max}	92.35	76.25-111.85	63.88	69.84-143.19
AUC _{0-t}	96.12	89.30-103.45	29.36	80.00-125.00
AUC _{0-∞}	97.18	90.25-104.65	29.20	80.00-125.00

A tioktánsav elsődleges farmakokinetikai paraméterei közül az AUC esetében a kapott 90%-os konfidencia intervallum a predefiniált 80-125%-os elfogadási tartományon belülre esett, a C_{max} tekintetében a magas ISCV% (63.88 %) miatt a kalkulált pontbecslés és 90%-os CI a protokollban tervezett módon kiszélesített, 69.84 – 143.19% -os elfogadási tartományon belülre esett.

Összesen 13 önkéntes által figyeltek meg 23 nemkívánt hatást, ezek közül 11 esemény a teszt 11 pedig a referencia formuláció után következett be, továbbá 1 esemény a vizsgálat lefolyása után (eltérő laborparaméter: megnövekedett vércukorszint).

A készítmény összességében jól tolerálhatónak és biztonságosnak bizonyult

A kérelmező által benyújtott vizsgálat alapján a teszt-készítmény, Thiotep 600 mg filmtabletta filmtabletta és az originális, Thiocetic acid HR 600 mg filmtabletta (gyártó: MEDA Pharma Németország) bioekvivalensnek tekinthető egészséges felnőttekben éhgyomri körülmények között.

IV.3 Farmakodinámia és klinikai hatásosság

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták. A kérelmező új, a klinikai hatásosságot célzó vizsgálatot nem végzett, ilyen vizsgálat a generikus készítmények esetében nem szükséges.

IV.4 Klinikai biztonságosság

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

IV.5 Farmakovigilancia

IV.5.1 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.5.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 1.0, Aláírás dátuma: 2019.05.31

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Nincsenek
Fontos lehetséges kockázatok	Nincsenek
Hiányzó információ	Nincsenek

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.5.3 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.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Thiotep 600 mg filmtabletta készítménynek az az originális Thiocetacid HR 600 filmtabletta (gyártó: MEDA Pharma, Németország) készítménnyel való bioegyenértékűségét a Kérelmező bizonyította. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A Thiotep 600 mg filmtabletta forgalomba-hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az alfa-liponsav szájon keresztül alkalmazandó, filmtabletta gyógyszerformájú generikus készítményére vonatkozik.

Az alfa-liponsav vitaminszerű, endogén úton képződő anyag, ami koenzim-funkciót tölt be az alfa-ketosavak oxidatív dekarboxilezésében. Az alfa-liponsav hatására javul a perifériás idegek működése, csökkennek az érzészavarok, mint égő érzés, fájdalom, zsibbadásérzés, bizsergésérzés.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Thiotep 600 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt perifériás (sensomotoros) polyneuropathia diabetica indikációban:

A tioktánsavra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A kérelmező bizonyította a Thiotep 600 mg filmtabletta és az originális Thioctacid HR 600 filmtabletta (gyártó: MEDA Pharma, Németország) bioegyenértékűségét.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött 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: