



Nyilvános Értékelő Jelentés

Termék neve:

Formet
500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletta
(metformin)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Goodwill Pharma Kft. Szeged

Kelt: 2013. június 6.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag.....	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV. 2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi összefoglalás	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	18
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	18
V.2 Alkalmazási előírás.....	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19

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

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelt a Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtablettákra 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 készítmények hatóanyaga a metformin. Egy tablettára 500 mg vagy 850 mg, vagy 1000 mg metformint (metformin-hidroklorid formájában) tartalmaz, amely a gyógyszerek biguanidoknak nevezett csoportjához tartozik.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: povidon K25, sztearinsav, vízmentes koloid szilícium-dioxid.
- filmbevonat: Opadry White OY-S-7257 (hipromellóz 5cP, titán-dioxid (E 171), hipromellóz 15cP, hipromellóz 50cP, makrogol 400).

A tabletták külleme:

- 500 mg filmtabletta: fehér, kerek (11 mm), mindkét oldalán domború felületű, az egyik oldalán 'MF' bevéséssel ellátott,
- 850 mg filmtabletta: fehér, kerek (12,5 mm), mindkét oldalán domború felületű, az egyik oldalán 'MH' bevéséssel ellátott,
- 1000 mg filmtabletta: fehér, hosszúkás (19,0 x 11,0 mm), mindkét oldalán domború felületű filmbevonatú tablettára, az egyik oldalán bemetszéssel és 'M', illetve 'T' bevéséssel a bemetszés két oldalán

PVC/Al buborékcsoomagolásban és dobozban. A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

A Formet filmtabletta a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség kezelésére szolgál, amikor a diéta és a testmozgás önmagában nem elegendő a vércukorszint megfelelő értéken tartásához. Leginkább túlsúlyos betegeknél alkalmazható.

Az inzulin a hasnyálmirigy által termelt hormon, mely lehetővé teszi, hogy a szervezet szövetei a cukrot (glükózt) felvegyék a vérből. A szervezet a glükózt energiatermelésre használja fel, vagy elraktározza későbbi felhasználás céljára. Aki cukorbetegségben szenved, annak a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes megfelelően felhasználni a saját maga által előállított inzulint. Ez a vércukorszint emelkedéséhez vezet. A Formet segít, hogy a vércukorszint a lehető leginkább megközelítse a normál értéket.

A túlsúlyos felnőtteknek a Formet hosszú távú szedése segít a cukorbetegséggel összefüggő szövődmények kockázatának csökkentésében.

A felnőttek szedhetik a Formet-et önmagában vagy alkalmazhatják egyéb, a cukorbetegség kezelésére szolgáló készítményekkel együtt (szájon át szedhető gyógyszerekkel vagy inzulinnal).

Tíz éves vagy annál idősebb gyermekeknek és serdülőkorúaknak a Formet adható önmagában vagy inzulin-kombinálva.

Tudnivalók a Formet filmtabletta alkalmazása előtt

Ne szedje a Formet filmtablettát

- ha allergiás (túlérzékeny) a metforminra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;

- ha májműködési vagy veseműködési problémái vannak;
- ha a cukorbetegsége nem megfelelően van beállítva, például súlyos hiperglikémiával (emelkedett vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, kiszáradással, gyors testsúlyvesztéssel vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis olyan állapot, melynek során úgynevezett „ketontestek” halmozódnak fel a vérben, és amely tudatzavarhoz (diabetikus prekómához) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a gyomorfájás, szapora mély ki- és belégzés, aluszékonyság vagy aceton szagú lehelet;
- ha túl sok vizet veszített (dehidráció), például tartós vagy súlyos hasmenés vagy többszöri hányás következtében. A dehidráció veseműködési zavarokhoz vezethet, amely fokozza a tejsavas acidózis kockázatát;
- ha a tüdőt, a hörgőrendszert vagy a veséket érintő súlyos fertőzésben szenved. A súlyos fertőzés veseműködési zavarokhoz vezethet, fokozva a tejsavas acidózis kockázatát;
- ha szívbetegség miatt kezelik, a közelmúltban szívrohamra volt, vagy súlyos keringési (pl. sokk), illetve légzési problémákkal küzd. Ezek az állapotok a szövetek oxigénhiányához vezethetnek, amely fokozhatja a tejsavas acidózis kockázatát;
- ha nagymértékben fogyaszt alkoholt.

Mindenképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- kontrasztanyaggal végzett röntgen- vagy egyéb képalkotó vizsgálaton kell részt vennie, melynek során a vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak.
- kiterjedt sebészeti beavatkozást terveznek Önnél.

A vizsgálat vagy a sebészeti beavatkozás előtt és után bizonyos ideig nem szedheti a Formet-et. Kezelőorvosa eldönti, hogy ebben az időszakban igényel-e Ön más kezelést. Fontos, hogy pontosan kövesse a kezelőorvos utasításait.

Különleges figyelmeztetés: vegye figyelembe a tejsavas acidózis különleges kockázatát! A Formet nagyon ritkán súlyos szövődményt – tejsavas acidózist – okozhat, különösen károsodott veseműködés esetén. A tejsavas acidózis kialakulásának kockázata nem kontrollált diabétesz, elhúzódó éhezés (koplálás) és alkoholbevitel esetén szintén fokozódhat. A tejsavas acidózis tünetei a hányás, a hasi fájdalom, izomgörcsök, súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét, és nehézlégzés. Ha ez előfordul, a beteg azonnali kórházi kezelésre szorul, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet. Azonnal abba kell hagyni abba a Formet szedését, és fel kell venni a kapcsolatot a kezelőorvossal, vagy értesíteni a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

A Formet önmagában nem okoz túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát). Ha azonban a Formet-et a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb olyan gyógyszerekkel szedi együtt, amelyek hipoglikémiát okozhatnak (szulfanilurea, inzulin, étkezési vércukor-szabályozók), akkor fennáll a hipoglikémia kialakulásának kockázata. A hipoglikémia gyengeséggel, szédüléssel, fokozott verejtékezéssel, a szívverés felgyorsulásával, látási zavarokkal vagy koncentrációs nehézségekkel jár. Cukros ételek vagy italok fogyasztása általában mérsékli ezeket a tüneteket.

Egyéb gyógyszerek és a Formet filmtabletta

Közölje a kezelőorvosával, ha a Formet-et és az alábbi gyógyszereket egyidejűleg szedi. Ebben az esetben gyakoribb vércukorszint-ellenőrzésre van szükség, illetve a kezelőorvosa módosíthat a Formet adagolását.

- Vízhajtók (a szervezetből a víz eltávolítására szolgálnak, a vizelet mennyiségének fokozásával);

- Béta-2-agonisták, például szalbutamol vagy terbutalin (az asztma kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- Kortikoszteroidok (többféle állapot kezelésére szolgálnak, például súlyos bőrgyulladás vagy asztma esetén alkalmazhatóak);
- Egyéb, a cukorbetegség kezelésére szolgáló készítmények.

A Formet filmtabletta szedése alatt kerülni kell az alkoholfogyasztást! Az alkohol fokozza a mellékhatások (pl. tejsavas acidózis) kockázatát, különösen májműködési zavar fennállása vagy alultápláltság esetén. Ez az alkoholtartalmú gyógyszerekre is vonatkozik.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A terhesség alatt a cukorbetegségét inzulinnal kell kezelni. Közölje a kezelőorvosával, ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy teherbe szeretne esni, mert akkor a kezelőorvosa módosíthat a kezelésén.

Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy anyatejjel táplálja csecsemőjét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Miután a Formet önmagában nem okoz túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát), nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépkezeléshez szükséges képességeket sem.

Fokozottan figyeljen oda azonban, ha a Formet-et a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb olyan gyógyszerekkel együtt szedi, amelyek hipoglikémiát okozhatnak (szulfanilurea, inzulin, étkezési vércukorszabályozók), mert ebben az esetben fennáll a hipoglikémia kockázata. A hipoglikémia gyengeséggel, szédüléssel, fokozott verejtékezéssel, a szívverés felgyorsulásával, látási zavarokkal vagy koncentrációs nehézségekkel jár. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, ne vezessen, illetve tartózkodjon gépek kezelésétől.

Hogyan kell szedni a Formet filmtablettát?

A Formet-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Ajánlott adagja:

- 10-12 év közötti gyermekek kezelése kizárólag a kezelőorvos speciális útmutatása alapján történhet, mivel ebben a korcsoportban a rendelkezésre álló adatok korlátozottak;
- tíz évnél idősebb gyermekek és serdülőkorúak esetében a Formet ajánlott kezdő adagja általában 500 mg vagy 850 mg naponta egyszer. A maximális adag naponta 2000 mg metformin, 2-3 részre elosztva;
- felnőttek esetében a Formet kezdő adagja általában napi 2x vagy 3x 500 mg vagy 850 mg.

A maximális adag naponta 3000 mg metformin, 3 részre elosztva.

A Formet-et étkezés közben vagy étkezés után vegye be. Ezzel elkerülheti az emésztéssel kapcsolatos mellékhatások kialakulását.

- Ha naponta egyszer szedi a filmtablettát, akkor reggel vegye be (reggeli közben).
- Ha naponta két alkalommal szedi a filmtablettát, akkor reggel (reggeli közben) és este (vacsora közben) vegye be.
- Ha naponta háromszor szedi a filmtablettát, akkor reggel (reggeli közben), délben (ebéd közben) és este (vacsora közben) vegye be.

A filmtablettákat ne törje össze és ne rágja szét. A tablettákat egészben, egy pohár vízzel nyelje le.

Ha inzulinnal is kezelik, akkor a kezelőorvosa határozza meg, hogyan kezdje el alkalmazni a Formet-et.

A Formet nem pótolhatja az egészséges életmód előnyeit. Továbbra is kövesse a kezelőorvosa diétára vonatkozó tanácsait, és rendszeresen végezzen testmozgást.

Rendszeres ellenőrzés:

- Kezelőorvosa rendszeres vércukorszint-ellenőrzést fog végezni, és hozzáigazítja a Formet adagolását az Ön vércukorszintjéhez. Feltétlenül beszéljen rendszeresen kezelőorvosával. Ez különösen fontos gyermekek, serdülőkorúak és idős betegek esetében.
- Kezelőorvosa legalább évente ellenőrizni fogja veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésre lehet szüksége, ha Ön időskorú, vagy a veseműködése károsodott.

Amennyiben kis idő elteltével a Formet hatását túl erősnek vagy túl gyengének érzi, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha az előírtnál több Formet-et vett be, tejsavas acidózis alakulhat ki. A tejsavas acidózis tünetei — mint fentebb már szerepelt — hányás, hasi fájdalom izomgörcsökkel, súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét és nehézlégzés. Ha ez előfordul, Önnek azonnali kórházi kezelésre van szüksége, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet. Vegye fel a kapcsolatot a kezelőorvosával vagy azonnal értesítse a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Formet filmtablettát, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Formet filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint egynél): emésztőrendszeri problémák, például hányinger (émelygés), hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágycsökkenés. Ezek a mellékhatások leggyakrabban a Formet-tel történő kezelés kezdetén jelentkeznek. Segít, ha a dózisokat a nap folyamán elosztva, étkezés közben vagy közvetlenül étkezés után veszi be. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, hagyja abba a Formet szedését, és beszéljen kezelőorvosával.

- Gyakori mellékhatások (10 betegből kevesebb, mint egynél, de 100 betegből több mint 1-nél): ízérzékelési zavarok
- Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből kevesebb, mint egynél):
 - tejsavas acidózis. Ez egy nagyon ritka, de súlyos szövődmény, különösen károsodott veseműködésű betegeknél. A tejsavas acidózis tünetei a hányás, a hasi fájdalom izomgörcsökkel, általános rossz közérzet, súlyos fáradtságérzéssel és nehézlégzés. Ha ez előfordul, Önnek azonnali kórházi kezelésre van szüksége, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet. Azonnal hagyja abba a Formet szedését és vegye fel a kapcsolatot a kezelőorvosával, vagy azonnal keresse fel a legközelebbi kórházat;
 - májfunkciós eltérések, valamint májgyulladás (hepatitisz); amely fáradtságot, étvágytalanságot, súlyvesztést okozhat, a bőr besárgulásával vagy a nélkül, illetve a szemfehérje sárgás elszíneződésével. Ha ez előfordul Önrel, hagyja abba a Formet szedését és keresse fel kezelőorvosát;
 - bőrreakciók, például bőrpír (eritéma), viszketés vagy csalánkiütés (urtikária).
 - alacsony B₁₂-vitaminszint a vérben.

A gyermekekre és a serdülőkorúakra vonatkozó korlátozott számú adat alapján a mellékhatások típusa és súlyossága hasonló a felnőtteknél észleltékéhez.

Hogyan kell a Formet filmtablettát tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2012. október 31-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Goodwill Pharma Kft., Szeged.

A készítmények hatóanyaga a metformin (metformin-hidroklorid formájában), amely a gyógyszerek biguanidoknak nevezett csoportjához tartozik.

A készítmény javallata: a 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, különös tekintettel a túlsúlyos betegekre, amikor a diéta, illetve a fokozott testmozgás önmagában nem biztosítja a vércukorszint megfelelő szabályozását.

- *Felnőtteknek* a Formet alkalmazható monoterápia formájában, illetve más antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kombinálva.
- *10 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél* a Formet monoterápiában vagy inzulinnal kombinálva adható.

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

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A referencia-készítmény a Glucophage (Merck Santé), amely első ízben 1959-ben kapta meg a forgalomba hozatali engedélyt az Európai Unóban. Magyarországon Merckformin (Merck Kft.) néven van forgalomban.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletták metformin-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljárással kérelmet (generikus beadvány). A referencia készítmény a Franciaországban 1959-ben engedélyezett Glucophage (Magyarországon Merckformin) filmtableta volt.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletták indikációja: 2-es típusú diabetes mellitus.

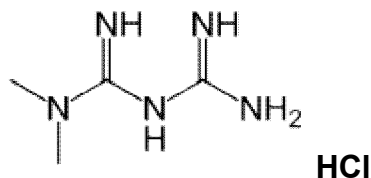
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): metformin-hidroklorid

Kémiai név: 1,1-dimetilbiguanid-hidroklorid

Szerkezet:



A metformin-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér kristályos anyag, vízben bőségesen, alkoholban kevésbé, acetonban és diklórmetánban gyakorlatilag nem oldódik. Két polimorf módosulata ismeretes.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék és újravizsgálati idő vonatkozásában.

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 a genotoxikus szennyezőkről az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott útmutatónak.

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

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

Az 500 mg-os tabletta fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „MF” bevéséssel.

A 850 mg-os tabletta fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „MH” bevéséssel.

Az 1000 mg-os tabletta fehér, hosszúkás, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán felező bemetszéssel és „M”, illetve „T” bevéséssel a felező bemetszés két oldalán.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális 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 összetevőket tartalmazza: koloid vízmentes szilícium-dioxid, sztearinsav, povidon. A filmbevonat makrogol 400-at, titán-dioxidot (E171) és hipromellózt tartalmaz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől mentessége – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való gyógyszerészeti 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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. vonatkozó gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása a z ICH útmutatóinak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A filmtabletták PVC//Al buborékcsomagolásban kerülnek forgalomba. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A metformin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan nem voltak szükségesek a készítmény kockázat-haszon arányának eldöntéséhez. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Szakirodalmon alapuló összefoglalás megfelel a vonatkozó magyar hatósági követelményeknek (52/2005 EüM rendelet, 7. § (6) bekezdése) az ilyen típusú beadvány esetén.

III.2 Farmakológia

A metformin antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, amely a basalis és a postprandialis vércukorszintet is csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát. A metformin háromféle mechanizmussal fejti ki a hatását:

- (1) a glükoneogenezis és a glikogenolízis gátlásán keresztül csökkenti a máj glükóz-termelését,
- (2) az izomban növeli az inzulinérzékenységet, fokozva ezzel a perifériás glükózfelvételt és -felhasználást, valamint
- (3) késlelteti a glükóz felszívódását a bélből.

A metformin a glikogén-szintázra hatva fokozza az intracelluláris glikogénszintézist.

A metformin fokozza minden eddig ismert membrán glükóztranszporter (GLUT) szállító kapacitását

III.3 Farmakokinetika

Orális alkalmazást követően a metformin-hidroklorid felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezhető, hogy a metformin-hidroklorid felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris.

A táplálék csökkenti és enyhén elnyújtja a metformin-hidroklorid felszívódását.

A plazmafehérjéhez való kötődés elhanyagolható. A metformin-hidroklorid bejut az eritrocitákba. A vérben észlelt csúcskoncentráció kisebb, mint a plazmacsúcs, és hozzávetőlegesen azonos időben jelentkezik. A vörösvértestek leginkább másodlagos megoszlási teret jelentenek.

A metformin-hidroklorid változatlan formában ürül a vizelettel.

A metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval választódik ki.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Új toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal és a beadvány a forgalomban lévő referens gyógyszerrel való egyenértékűség bizonyításán alapult.

III.5 Környezetvédelmi kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes, környezeti kockázat becslést, amely megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (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 összefoglalása

A beadvány jól ismert és széles körben alkalmazott hatóanyag referens-gyógyszerének generikus készítménye. Ilyen esetben új, saját nem-klinikai vizsgálatok benyújtása nem követelmény. A beadványban szereplő irodalmi összefoglalók megfelelőek.

Nem-klinikai szempontból nem merült fel kétely a forgalomba hozatali engedély kiadásával kapcsolatban.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány a metformin hatóanyag generikus készítménye. A kérelmező a bioegyenértékűséget egy, az Európai Unióban tíz évnél régebben engedélyezett gyógyszerrel bizonyította. A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül a beadvány saját klinikai adatokat nem tartalmazott.

A metformin antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, amely a basalis és a postprandialis vércukorszintet is csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A készítmény javallata: a 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, különös tekintettel a túlsúlyos betegekre, amikor a diéta, illetve a fokozott testmozgás önmagában nem biztosítja a vércukorszint megfelelő szabályozását.

- *Felnőtteknek* a Formet alkalmazható monoterápia formájában, illetve más antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kombinálva.
- *10 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél* a Formet monoterápiában vagy inzulinnal kombinálva adható.

IV. 2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi összefoglalás

A metformin-hidroklorid, orális alkalmazását követően, a maximum plazma koncentrációt (C_{max}) 2,5 órán belül éri el (t_{max}). Az abszolút biológiai hasznosulás egészséges egyéneknél 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tablettánál megközelítőleg 50-60%.

Orális alkalmazást követően a metformin-hidroklorid felszívódása telíthető és nem teljes.

A javasolt metformin-hidroklorid adagoknál és adagolási előírányzatoknál a steady state plazma koncentrációk 24-48 órán belül érhetők el, és ezek rendszerint kevesebbek 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -nél.

A táplálék csökkenti és enyhén elnyújtja a metformin-hidroklorid felszívódását.

A plazmafehérjéhez való kötődés elhanyagolható.

A metformin-hidroklorid változatlan formában ürül a vizelettel.

Ha a vesefunkció károsodott, a metformin-hidroklorid vese-clearance a kreatininével arányosan csökken, így a felezési idő megnyúlik, ami a plazma metformin-szintjének emelkedéséhez vezet.

Új adat, illetve vizsgálat benyújtására generikus beadvány esetében nem volt szükség.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Az 500 mg metformint tartalmazó Formet készítmény biológiai egyenértékűségét az originálishoz egy nyílt, randomizált, egyszeri adagolású, kétkarú, két-periódusú, szabványos elrendezésű keresztezett vizsgálatban ellenőrizték. A referencia készítmény a Franciaországban 1959-ben engedélyezett Glucophage (Magyarországon Merckformin) 500 mg filmtabletta volt.

A mintavételi időpontok és a két vizsgálati periódus között eltelt idő megfelelő volt.

A metformint a plazmában validált HPLC/ MS/ MS eljárással határozták meg.

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozzák meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,

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 az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát. A bioekvivalenciát akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_t és C_{max} konfidencia intervallumai a kiindulási skálán a 0.8 - 1.25 intervallumba estek.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_t	99.64%	92.23-107.63%
C_{max}	92.59%	82.7-103.67%

Értékelés: az elsődleges hatékonysági paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_t és C_{max} vonatkozásában a megfelelő konfidencia intervallumok a 0.8-1.25 intervallumba estek. A bioekvivalencia-vizsgálat eredményei általánosíthatók voltak a bioekvivalencia vizsgálatban nem szereplő más hatáserőségekre is.

Biowaiver: a kérelmező megfelelő kioldódási adatok segítségével igazolta, hogy az 500 mg metformin tartalmazó tablettával végzett bioekvivalencia vizsgálat eredményei kiterjeszthetők a 850 mg illetve 1000 mg hatóanyag-tartalmú tablettákra is.

A vizsgálatok alapján a Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletta bioekvivalenciája az originálissal (referens készítmény) bizonyítottan tekinthető.

Új adatok benyújtására nem került sor. A beadvány irodalmi összefoglalót közölt.

Klinikai vizsgálatokban a metformin-hidroklorid adását testsúly-stabilizálódás vagy kismértékű testsúlyvesztés kísérte.

Humán vonatkozásban a vércukorszintet befolyásoló hatástól függetlenül - a metforminnak kedvező hatása van a lipid-metabolizmusra. Terápiás adaggal végzett kontrollált, közép- és hosszú távú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin-hidroklorid csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és triglicerid szinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) során megállapították, hogy a 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőtt betegek intenzív vércukorkontrolljának hosszútávon kedvező hatása van.

Olyan túlsúlyos betegeknél, akiket a diéta eredménytelenségét követően metforminnal kezeltek, az eredmények elemzése a következőket mutatta:

- Bármilyen, diabéteszszel összefüggő szövődmény abszolút rizikójának csökkenése volt megfigyelhető a metformin csoportban (29,8 eset/1000 betegév), összehasonlítva a csak diétán levő csoportéval (43,3 eset/1000 betegév), $p=0,0023$; összehasonlítva a szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoporttal (40,1 eset/1000 betegév), $p=0,0034$;
- Szignifikáns csökkenés volt észlelhető a diabéteszszel összefüggő mortalitás abszolút rizikójában: a metformin-hidroklorid csoportban 7,5 eset/1000 betegév, a csak diétát tartó csoportban 12,7 eset/1000 betegév, $p=0,017$;
- Szignifikáns csökkenés volt tapasztalható az összmortalitás abszolút rizikójában: a metformin csoportban 13,5 eset/1000 betegév; a csak diétát tartó csoportban 20,6 eset/1000 betegév ($p=0,011$). A szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoportban 18,9/1000 betegév ($p=0,021$);
- Szignifikáns csökkenés volt a miocardialis infarctus abszolút rizikójában: a metforminnal kezelt csoportban 11 eset/1000 betegév; a csak diétát tartó csoportban 18 eset/1000 betegév ($p=0,01$).

A klinikai vizsgálatok összefoglalója megfelelő.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül új adatokat a beadván nem tartalmazott, miután jogalapja a referens-készítménnyel való alapvető hasonlóság bizonyítása volt.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az elvégzett bioegyenértékűségi vizsgálat során — az irodalomból ismerteken kívül — új nem várt mellékhatás nem jelentkezett. További adatokat a beadvány — jogalapjával összhangban — nem tartalmazott.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A metformin alkalmazása, hatásossága és biztonságossága jól ismert. A Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletták egyenértékűségét a referens készítménnyel a beadvány meggyőzően igazolta. Az elvégzett bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatások nem jelentkeztek.

Klinikai szempontból nincs akadálya a forgalomba hozatali engedély kiadásának.

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

A beadvány a metformin, biguanid csoportba tartozó, 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség kezelésére szolgáló hatóanyag három hatáserősségére vonatkozik. Akkor alkalmazandó, amikor a diéta és a testmozgás önmagában nem elegendő a vércukorszint megfelelő értéken tartásához.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő és az alkalmazhatósági időtartam cégéig biztosított. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A metforminra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Formet 500 mg, 850 mg és 1000 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a Franciaországban 1959-ben engedélyezett Glucophage (Magyarországon Merckformin, Merck Kft.) filmtablettával a kérelmező bizonyította. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a követelményeknek. A kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésére áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó generikus beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A kérelmező 3 éves PSUR ciklust javasolt, a Data Lock Point megjelölésével, figyelembe véve a Gyógyszerhatósági vezetők szinkronizációs listáján szereplő „nemzetközi születésnapját” is.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás gyógyszerészeti és orvosbiológiai szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

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.

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Formet
500 mg, 850 mg, 1000 mg
filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

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: