



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Loranxil
1 mg és 2,5 mg filmtabletta

(lorazepám)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Kelt: 2013. július 31.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	11
II.2 Hatóanyag.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	14
III.2 Farmakológia.....	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia.....	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV. 2 Farmakokinetika	16
Bioegyenértékűségi vizsgálat	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	19
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	19
V.2 Alkalmazási előírás	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	20
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 értékelte a Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta gyógyszerkészítményekre 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 Meditop Gyógyszeripari Kft., Pilisborosjenő.

A készítmény hatóanyaga a lorazepám, amely a benzodiazepin gyógyszercsoportba tartozik.

A készítménynek szorongásoldó hatása van. Súlyos szorongásos állapotok rövidtávú kezelésére alkalmazható.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, polakrin-kálium, magnézium-sztearát;
- bevonat: hipromellóz, makrogol 6000, titán-dioxid (E171), talkum.

A filmtabletták külseje: fehér színű, kerek, lapos, bemetszéssel ellátott, fehér PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban. A filmtabletták egyenlő adagokra oszthatók.

Tudnivalók a Loranxil filmtabletta alkalmazása előtt

- *Ne szedje a Loranxil filmtablettát*
- aki allergiás a lorazepámra vagy más benzodiazepin-származékokra, illetve – ritka esetben fordul elő – a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek súlyos nehézlégzése vagy mellkasi problémái vannak,
- aki az izomgyengeség egyik súlyos formájában (miaszténia grávisz) szenved,
- akinek súlyos májkárosodása van,
- akinek alvásakor jelentkező légzési nehézsége van, melyet alvási apnoének neveznek,

További figyelmeztetések és óvintézkedések

A Loranxil filmtabletta rendelésekor tájékoztassa kezelőorvosát, akire az alábbi pontok bármelyike igaz:

- terhes vagy terhességet tervez,
- szoptat, mivel a lorazepám kiválasztódhat az anyatejben,
- alkohol- illetve gyógyszerfüggő, vagy korábban az volt,
- személyiségzavara van, ugyanis ilyenkor nagyobb az esélye a lorazepám-függőség kialakulásának,
- vesebetegség vagy májbetegség,
- élete során volt már depressziós és a depresszió ismételt fellépésének kockázata fennáll,
- jelenleg depresszióban szenved, ugyanis a depresszió megfelelő kezelése nélkül az önmagában alkalmazott lorazepám hatására súlyosbodhatnak az öngyilkossági érzések vagy gondolatok,

- légzőszervi problémák,
- a szemelnyomás heveny emelkedése (glaukóma, más néven zöldhályog),
- idős beteg, mert ebben az esetben fokozottabb az elesések kockázata.

Egyéb gyógyszerek és a Loranxil filmtabletta

Loranxil tabletták rendelése esetén tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a lorazepám hatásmódját, ahogy a lorazepám is hatással lehet más gyógyszerek hatásmódjára. Elsősorban a következő gyógyszerek lényegesek:

- bármely egyéb nyugtató vagy szorongáscsökkentő készítmény,
- antidepresszánsok,
- erős fájdalomcsillapítók, mint a tramadol, kodein, morfin, metadon,
- epilepszia kezelésére használt gyógyszerek, mint például nátrium-valproát,
- allergia kezelésére használt antihisztaminok,
- hangulati élet zavaraira illetve mentális betegségek kezelésében alkalmazott készítmények, mint a klórpromazin, klorzapin, haloperidol, loxapin,
- asztma kezelésére használt gyógyszerek, mint a teofillin vagy az aminofillin,
- kösvény kezelésében használt gyógyszerek, mint a probenecid,
- vérnyomáscsökkentők (főként a vérnyomáscsökkentők béta-blokkolók csoportjába tartozó gyógyszerek) és véralvadástgátlók,

A Loranxil-kezelés alatt alkohol nem fogyasztható!

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége, ne szedje ezt a készítményt, illetve csak kivételesen és szigorú orvosi ellenőrzés mellett alkalmazza.

A terhesség korai szakaszában alkalmazva a Loranxil filmtabletta káros hatással lehet a magzat fejlődésére. Ha a kismama a várandósság késői szakában, vagy a szülés folyamán lorazepám kezelést kap, az újszülött alacsony testhőmérséklettel, légzési illetve táplálkozási nehézséggel születhet, izmai gyengék és petyhüdték lehetnek. Az újszülött egy ideig képtelen lesz majd megfelelően alkalmazkodni a hideghez. Ha a kismama a terhesség késői szakaszában rendszeres lorazepám-kezelésben részesül, az újszülöttben elvonási tünetek is felléphetnek.

Aki szoptat, konzultáljon a gyógyszerrel rendelő orvossal, a lorazepám ugyanis kiválasztódhat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen autót, ne kezeljen gépeket és ne végezzen kockázattal járó, koncentrációt igénylő feladatokat, aki Loranxil-kezelés alatt áll. A Loranxil filmtabletta napközben álmoságot és szédülést okozhat, valamint csökkenti a koncentráció képességet. Ez súlyosabb lehet, amennyiben az éjszakai alvás mennyisége nem kielégítő.

Fontos tájékoztatás a Loranxil tablettá egyik alkotórészéről: a filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Akit kezelőorvosa már korábban tájékoztatott Önt arról, hogy tejcukorra, erre figyelmeztesse orvosát, aki Loranxil filmtablettát rendel.

Hogyan kell alkalmazni a Loranxil filmtablettát?

A Loranxil filmtablettát egy pohár vízzel kell bevenni. Bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettá egyenlő adagokra osztható.

A kezelés időtartama a lehető legrövidebb legyen, ne tartson tovább 8-12 hétnél, mely időtartam rendszerint már magában foglalja a gyógyszeradag fokozatos csökkentését is.

A készítmény ajánlott adagja:

- *felnőttek* részére az ajánlott napi adag 1,5-4 mg lorazepám, napi három részre elosztva. Orvosa pontosan tájékoztatni fogja Önt a filmtabletta szedési gyakoriságáról. Szükség esetén a kórházban kezelt betegeknek maximálisan naponta adag 7,5 mg lorazepám adható;
- *idős (65 éven felüli), valamint vese- és májkárosodásban szenvedő* betegeknel alacsonyabb adagok alkalmazása válhat szükségessé, mely rendszerint a szokásos felnőtt adag fele;
- *gyermekek és serdülő* részére a Loranxil filmtabletta alkalmazása nem ajánlott.

A kezelő orvos személyre szabottan fogja megállapítani a megfelelő gyógyszeradagot a beteg egyéni válaszkészségétől és a gyógyszer tolerálhatóságától függően. Bizonyos esetekben hosszabb kezelésre lehet szükség, erre azonban nem kerülhet sor addig, amíg a beteg állapotát ismételten nem értékeli.

Aki az előírtnál több Loranxil filmtablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz! Hívjon orvost vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ne vezessen autót, kérje meg egy barátját vagy szomszédját, hogy vigye el, vagy hívja a mentőket. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, akkor is, ha az üres. Az orvos így tudni fogja, hogy pontosan mit vett be.

Aki elfelejtette bevenni a Loranxil filmtablettát, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott filmtabletta pótlására. Ha kevesebb, mint 3 óra telt el azóta, hogy elfelejtette bevenni az aktuális adagot, vegye azt be, amint eszébe jut és tegyen mindent úgy, mint korábban. Ha több mint 3 óra telt el, ne aggódjon, csak vegye be a következő esedékes filmtablettát.

A Loranxil filmtabletta szedése során

A Loranxil filmtabletta befolyásolhatja a koncentráció képességet és napközbeni álmoságot okozhat.

Idős betegnél szédülés léphet fel és megnőhet az elesés kockázata.

A Loranxil-kezelés alatt megjelenhetnek nem szokványos reakciók, mint például nyugtalan-ság, izgatottság, ingerlékenység, agresszivitás, érzéksalódások, dührohamok, rémálmok, hallucinációk, természetellenes viselkedés és más nemkívánatos magatartásformák. Aki ilyet észlel, keresse fel kezelőorvosát.

A lorazepámhoz hozzá lehet szokni. Néhány hetes használatot követően a készítmény jótékony hatásai kevésbé nyilvánvalóak.

Akinek 4 hétnél hosszabb időre írták fel a Loranxil filmtablettát, azt orvosa időnként vérvételre és májfunkciós vizsgálatra küldheti. Előfordulhat, hogy a lorazepám befolyásolja a májfunkciót.

Függőség elhúzódó kezelés során alakulhat ki. A Loranxil filmtabletta rendszerint rövid ideig alkalmazható, a kezelés időtartama néhány naptól 4 hétig terjedhet, mely időtartam magában foglalja a gyógyszer fokozatos leépítését és a készítmény elhagyását is. Ez csökkenti a lorazepám-függőség kialakulásának esélyét illetve a hirtelen abbahagyással összefüggő tünetek fellépését.

Aki idő előtt abbahagyja a Loranxil filmtabletta alkalmazását

Amennyiben a felírt Loranxil filmtabletta adag elfogyott, az orvos dönt majd arról, hogy szükséges-e további kezelés.

A gyógyszeresedés abbahagyása úgy történik, hogy a Loranxil filmtabletták számát és a szedés gyakoriságát fokozatosan csökkenteni kell. Ez alatt a szervezet hozzászokik a lorazepám hiányához és csökken az abbahagyással összefüggő kellemetlen tünetek kialakulásának esélye. Az orvosa részletes felvilágosítást ad, hogyan kell a készítményt fokozatosan leépíteni.

A Loranxil-kezelés felfüggesztése esetén az alábbi megvonási tünetek jelentkezhetnek: fejfájás, izomfájdalom, szorongás, feszültségérzés, depresszió, nyugtalanság, szédülés, hányinger, hasmenés, étvágycsökkenés, zavarodottság, ingerlékenység, izgatottság, reszketés, gyomor-és/vagy izomfájdalom, szívverés változása, a rövidtávú memória zavarai, magasabb testhőmérséklet, valamint izzadás. Az eredetileg kezelt alvászavar is visszatérhet. Ezek a tünetek rendszerint nem tartanak sokáig.

Nem szabad hirtelen abbahagyni a Loranxil filmtabletta szedését! Ilyen esetben súlyosabb megvonási tünetekre számíthat, mint például a realitásérzés zavara, elidegenedettség, érzelmi kimerültség érzése. Ezen kívül felléphet végtagzsibbadás, hányinger, fülcsengés, rángatózás, hallucinációk, görcsrohamok, az érintésre való érzékenység, hang- és fényérékenység.

Lehetséges mellékhatások

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

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, aki az alábbi tünetek bármelyikét észleli magán:

- hirtelen, súlyos allergiás reakció, mely nehézlégzést vált ki, szédülés,
- súlyos allergiás reakció az arc, az ajkak és a torok duzzanatával,
- a bőr illetve a szem fehérjének besárgulása,
- légzési nehézség,
- önkárosító vagy önpusztító gondolatok,
- a lelkiállapot megváltozása.

Rendszerint az alábbi mellékhatás figyelhető meg a kezelés kezdetekor (aminek folyamatos használat mellett vagy a dózis csökkentésével súlyossága csökken vagy meg is szűnik): ál-
mosság, ami kiterjed a nappali időszakra is, szédülés, izomgyengeség, koordinálatlan mozgás
vagy kettős-látás.

A további lehetséges mellékhatások:

- nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érint):
 - kábultság, álmoság,
 - fáradtság;
- gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint):
 - zavartság, depresszió, elfedett depresszió megnyilvánulása,
 - gyenge izomkontroll, szédülés,
 - izomgyengeség, erőtlenség;
- nem gyakori (1000 beteg közül 1–10 beteget érint):
 - hányinger,
- a szexuális vágy (libidó) csökkenése, impotencia, csökkent orgazmus-készség;
- gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem becsülhető meg):
 - alacsony vörösvérsejtszám, fehérvérsejtszám és vérlemezkeszám, melynek következtében megmagyarázhatatlan horzsolások, vérzések, sápadt bőr, gyengeség/ légszomj, és/ vagy gyakori fertőzések alakulnak ki,
 - túlérzékenységi reakciók, allergiás bőrreakciók, mint a bőrpír, kiütések; hajhullás, a nyálkahártyák duzzanata,
 - a vér alacsony nátriumszintje,
 - nagyon alacsony testhőmérséklet,
 - a rövidtávú memória elvesztése, öngyilkos gondolatok/kísérlet, nem megfelelő magatartás, felfokozott boldogságérzet (eufória),
 - izomgörcsök, abnormális testtartás, koncentrációs képesség csökkenése, forgó jellegű szédülés, fejfájás, reszketés, görcsrohamok, eszméletlenség, a hangok megalkotásának és a szavak kiejtésének zavara (diszartria).
 - homályos látás, kettőslátás,
 - alacsony vérnyomás,
 - szorongás, izgatottság, ingerlékenység, ellenséges érzelmek, agresszió, dührohamok, alvászavarok, hallucinációk (olyan dolgok látása vagy hallása, melyek valójában nincsenek ott) – ezek előfordulása gyakoribb gyermekek és idősek esetén,
 - a légzésszám csökkenése, légszomj, krónikus obstruktív tüdőbetegség romlása, átmeneti légzésleállás különösen alvás közben, az asztma rosszabbodása, nehezített beszéd, hadarás,
 - székrekedés,
 - hajhullás,
 - májfunkció eltérései – ezt a kezelőorvos ellenőrzi.

Hogyan kell a Loranxil filmtablettát tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől és fénytől védve tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. március 5-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 Loranxil 1 mg és Loranxil 2,5 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Kft.

A készítmények hatóanyaga a lorazepám.

A Loranxil filmtabletták forgalomba hozatal iránti kérelme megfelel *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése által előírt követelményeknek (nemzeti, generikus beadvány). A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő összehasonlító biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Tavor 1mg tablettá (Wyeth), mely az Európai Gazdasági Térségben (Tavor vagy Ativan néven) számos tagállamban 1986 óta van forgalomban, míg Magyarországon Tavor Expidet 1 mg tablettá néven volt forgalomban 2003. december 31-ig.

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta javallata: súlyos szorongás rövid távú kezelése. A lorazepám tablettá csak súlyos, a mindennapi életvitelt akadályozó vagy a betegnek jelentős szorongást, nehézségeket okozó állapotokban alkalmazható.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletták lorazepámot tartalmaznak hatóanyagként.

A beadvány jogalapja nemzeti, generikus. A referencia-gyógyszerrel való bio-egyenértékűséget megfelelő vizsgálattal igazolták. A referencia készítmény a Tavor 1 mg filmtabletta volt (MAH: Wyeth Pharmaceuticals, 1986).

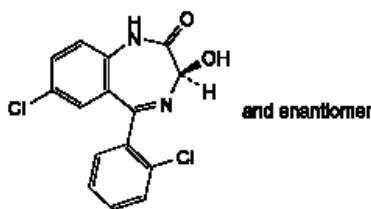
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): lorazepám

Kémiai név: (3*RS*)-7-klór-5-(2-klórfenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

Szerkezet:



A lorazepám fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, jól oldódik acetonban és metanolban, 96%-os etanolban mérsékelten, diklórmétánban kevésbé oldódik. A molekula polimorfíára hajlamos, racém vegyület. A megfelelő polimorfia vonatkozásában a gyártás egyenletes minőségét a gyártó igazolta.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Hatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz TSE mentesség és gyártás-specifikus oldószer-maradék vonatkozásában.

A hatóanyag minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. lorazepám cikkely, valamint a CEP követelményeinek és a Nemzetközi Harmonizálási Konferencia (ICH) Q3C útmutatásának, továbbá gyártás-specifikus követelményt tartalmaz további oldószer-maradék vonatkozásában.

A kérelmező a csomagolóanyagról szóló információt, valamint az újravizsgálati időt alátámasztó stabilitási adatokat az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

A 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 (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletták 7 mm, illetve 8 mm átmérőjű, fehér színű, kerek, lapos, bemetszéssel ellátott filmtabletták. A tabletták felezhetők.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/referens 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 eredményeképpen a készítmény – a hatóanyagon kívül – a következő összetevőket tartalmazza. Tablettamag: laktóz, mikrokristályos cellulóz, polakrilin-kálium, magnézium-sztearát. Filmbevonat: hipromellóz, makrogol 6000, talkum és titán-dioxid (E171).

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek, kivéve a polakrilin-káliumot, amely USP minőségű. A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) mentessége - összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens gyógyszerrel 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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A irányelv útmutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

A filmtabletták csomagolása: fehér PVC/PVDC//Al buboréksomagolás, dobozban.

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on, az eredeti csomagolásában tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí 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 készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A lorazepam farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. A beadvány jogalapja nemzeti, generikus, a referens készítménnyel való egyenértékűség igazolását célozza meg. Ennek megfelelően további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a készítmény kockázat-haszon arányának eldöntéséhez a hatóanyagra vonatkozóan nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag nem-klinikai tulajdonságairól. Szakirodalmon alapuló összefoglalás megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek ilyen típusú adott beadvány esetén.

III.2 Farmakológia

A lorazepam anxiolitikus, szedatív, altató és izomlazító tulajdonságokkal rendelkező nagypotenciálú benzodiazepin, amely a pre- és postsynaptikus GABA-receptorok GABA iránti érzékenységet fokozza. Benzodiazepin-receptorok találhatók a kéregben, a limbikus rendszerben, a hypothalamusban, a kisagyban és gerincagyban.

III.3 Farmakokinetika

Per os alkalmazást követően a lorazepam gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik. Nagymértékben, mintegy 75 %-ban metabolizálódik a májban, fő metabolitja az inaktív 3-O-fenil-glükuronid, patkányokban azonban több metabolitot is leírtak.

A kiválasztás főleg a vizelettel, kisebb mértékben a széklettel történik. Patkányban biliáris exkréciót is kimutattak.

Állatkísérletekben a lorazepam eliminációs felezési ideje rövid, kb. 0,3-1,6 óra, fajtól függően.

A lorazepam farmakokinetikájában nemi különbségeket nem találtak.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagokra 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.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat-bebecslést, amely megfelel a vonatkozó európai irányelvek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a lorazepám farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A lorazepám ismert, nagypotenciálú, benzodiazepin-szerkezetű anxiolitikum, amely szorongás csökkentésére használatos.

A beadvány jogalapja generikus, a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolását célozta meg. Ezért további, azaz klinikai terápiás vizsgálatokra nem volt szükség. A kérelmező irodalmi összefoglalók benyújtásával szolgáltatott ilyen adatokat.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Per os alkalmazást követően a lorazepám gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik, a maximális plazmakoncentrációt 2 óra elteltével éri el, orális biohasznosulása 90%.

A lorazepám mintegy 85-90 %-ban kötődik plazmafehérjékhez. Bejut a cerebrospinális folyadékba, melyben koncentrációja 3-8 ng/ml-t ér el. Átjut a placentáris barrieren, az újszülöttkori plazmaszint megközelíti az anyai szérumszintet.

Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nap alatt alakul ki.

A lorazepám nagymértékben, mintegy 75 %-ban metabolizálódik a májban, bejut az enterohepatikus körforgásba, krónikus alkalmazása nem gyakorol hatást a máj hidroxilációs kapacitására. A fő metabolit 75%-ban az inaktív 3-O-fenil-glükuronid, kisebb mértékben pedig a 6-kloro-4-O-klorofenil-2,1-kinazolinon, illetve a lorazepám hidroxilált származékai, melyek mindegyike inaktív.

A kiválasztás főleg a vizelettel (88 %), kisebb mértékben a széklettel történik.

A lorazepám eliminációs felezési ideje kb. 12-15 óra, a nagymértékű kumuláció esélye minimális. Az inaktív glükuronid metabolit eliminációs felezési ideje 12-20 óra.

Idősekben a farmakokinetikai paraméterek változatlanok.

Súlyos májkárosodásban a lorazepám eliminációs felezési ideje megduplázódik.

Vesekárosodás esetén a glükuronid metabolit kiválasztása csökken anélkül, hogy a lorazepám felezési ideje növekedne.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A referens készítmény a Tavor 1mg tabletta volt (Wyeth). A teszt és a referens gyógyszer bioegyenértékűségét nyílt, randomizált, egyszeri adagolású, kétkarú, két-periódusú, szabványos elrendezésű keresztezett vizsgálatban ellenőrizték. Az önkéntesek éhgyomorral 1-1 tablettát vettek be az 1 mg hatóanyagot tartalmazó teszt-, illetve a referens-készítményből.

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

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

Az adatok kiértékelése

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozzák meg a teszt 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 bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_t és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 0.80 – 1,25 intervallumba estek.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC_t	105.4%	101.0-109.9%
C_{max}	101.6%	94.6-109.3%

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredményeinek kiterjesztése a másik hatásereosségre (biowaiver): a megfelelő kioldódási és összetételi adatok alapján megállapítható, hogy a bioegyenértékűségi vizsgálat eredményei kiterjeszthetők a 2.5 mg hatóanyagot tartalmazó filmtablettára is.

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. Ennek alapján a Loranxil 1 mg és 2.5 mg filmtabletta bioegyenértékűsége a referens gyógyszerrel bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

A lorazepam anxiolitikus, szedatív, altató és izomlazító tulajdonságokkal rendelkező nagypotenciálú benzodiazepin, amely a pre- és postsynaptikus GABA-receptorok GABA iránti érzé-

kenységét fokozza. Benzodiazepin-receptorok találhatók a kéregben, a limbikus rendszerben, a hypothalamusban, a kisagyban és gerincagyban.

Miután a kérelem generikus jogalappal érkezett, s a referens készítménnyel való bioegyenértékűség bizonyításán alapult, saját humán farmakodinámiás vizsgálati adatokat nem tartalmaz.

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 referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a Tavor 1mg tablettával (Wyeth), mely Magyarországon Tavor Expidet 1mg tabletta néven 2003. december 31-ig volt forgalomban, a kérelmező bizonyította.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a lorazepám hatóanyag generikus készítménye.

A Loranxil 1 mg és 2,5 mg filmtabletta javallata: súlyos szorongás rövid távú kezelése. A lorazepám tablettát csak súlyos, a mindennapi életvitelt akadályozó vagy a betegnek jelentős szorongást, nehézségeket okozó állapotokban alkalmazható.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A kérelmezett generikus készítmény bioegyenértékűségét a választott referens gyógyszerrel – amely több EU-tagállamban 10 évet meghaladó ideje forgalomban van, s Magyarországon is forgalomban volt 2003 végéig – a beadvány egyértelműen bizonyította. A lorazepámra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét, amelyet a bioegyenértékűségi vizsgálat alapján a Loranxil filmtablettákra is vonatkoztathatunk.

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 által bemutatott farmakovigilancia-rendszer 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 készítmény generikum, s hatóanyaga 1986 óta forgalomban van. Kockázatkezelési 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. A benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlások elegendőek a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. Ezért a rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységre nincs szükség.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A gyógyszerek „európai nemzetközi születésnapjait” tartalmazó *European Union Reference Dates* (EURD) lista 2013. április 1-én hatályba lépő változata alapján a lorazepám-tartalmú generikus készítmények esetében nem szükséges PSUR benyújtása.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött, külön jogszabály szerint kábítószerként/pszichotróp anyagként minősített gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti 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

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: