



Publikus értékelő jelentés

Szakmai értékelés

Termék neve:

**Gliclada 60 mg
módosított hatóanyag-leadású tabletta**

gliklazid

Törzskönyvi szám:

OGYI-T-20515

Kérelmező:

Krka d.d.

Dátum: 2012. szeptember 25.

Ez a jelentés a Gliklazid 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta forgalomba hozatali engedély iránti kérelem szakmai értékelése alapján készült.
Az eljárás 2012. augusztus 17-én fejeződött be.
Az engedélyezés utáni változtatások aVI. Módosítások modulban találhatók.

TARTALOM

I. Bevezetés	3
II. Minőségi szempontok	
II. 1 Bevezetés	4
II. 2 Hatóanyag	4
II. 3 Gyógyszerkészítmény	5
II. 4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	6
III. Nem-klinikai szempontok	
III. 1 Bevezetés	7
III. 2 Farmakológia	7
III. 3 Farmakokinetika	7
III. 4 Toxikológia	7
III. 5 Környezetterhelési kockázatbecslés	7
III. 6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	8
IV. Klinikai szempontok	
IV. 1 Bevezetés	9
IV. 2 Farmakokinetika	9
IV. 2.1 Irodalmi adatok	
IV. 2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	9
IV. 3 Farmakodinámia	10
IV. 4 Klinikai hatásosság	11
IV. 5 Klinikai biztonságosság	11
IV. 6 A klinikai szempontok megbeszélése	11
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	12
V. 1 A forgalomba hozatal feltételei	12
V. 2 Alkalmazási előírás	13
V. 3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	13
VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Publikus értékelő jelentés szövegét	-

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése és I. melléklet II. rész 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Krka d.d. Szlovénia.

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 Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta (Servier), mely Magyarországon Diaprel 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta néven van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a gliklazid.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kisebb hatásereőségű Gliclada 30 mg módosított hatóanyag-leadású tablettája 2008 óta forgalomba hozatalra engedélyezett Magyarországon.

A Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta javallata: nem inzulin dependens (2-es típusú) diabetes mellitus kezelése felnőttek esetén, ha a diétás megkorlátások, testmozgás és testsúlycsökkentés önmagában nem elegendő a vércukorszint beállításához.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta (Servier), mely Magyarországon Diaprel 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta néven van forgalomban.

Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta hatóanyaga a gliklazid.

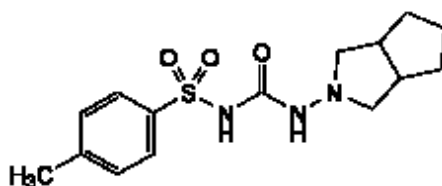
Fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború tabletták. Szintelen, átlátszó PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban vagy OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN):	gliclazidum
Kémiai név:	1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-il)-3-[(4-metil-fenil)szulfonil]karbamid

Szerkezet:



A gliklazid fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, kevésbé oldódik alkoholban, mérsékelten oldódik acetonban.

A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfíára nem hajlamos. A megfelelő polimorf vonatkozásában a gyártás egyenletes minőségét a gyártó igazolta.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP-irányelveknek.

A szennyezésprofil - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az EDQM Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék és az egyik gyártó esetében újra-vizsgálati idő vonatkozásában is.

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 készítmény gyártója.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A hatóanyaggyártás GMP szerinti megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.3 Készítmény

A Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború tabletta.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező hatóanyagot tartalmazó készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeként a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz és tablettánként 93,4 mg, laktóz-monohidrát.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek. A termék TSE mentességét - összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével - garantálták.

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

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az 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 mellékelték.

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

A tabletták színtelen, átlátszó PVC/PVDC//Al buborécsomagolásban vagy OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolásban és dobozban 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 2 éves lejáratú időt. A készítmény a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó az OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolásban és Legfeljebb 30°C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó a PVC/PVDC//Al buborécsomagolásban.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása

A Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta minősége megfelel az érvényes minőségi követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A gliklazid 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 gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású szulfonilurea-származék, orális antidiabetikum, melynek hatóanyaga egy N-tartalmú és egy endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűben különbözik a többi rokonvegyülettől.

A gliklazid azáltal csökkenti a vércukorszintet, hogy serkenti a Langerhans szigetek beta-sejtjeinek inzulinszekrécióját. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás növekedése kétéves kezelés után is megmarad.

III.3 Farmakokinetika

A gliklazid teljes mértékben felszívódik. Plazmafehérjékhez való kötődése kb. 95%-os. Elsősorban a májban metabolizálódik és a vizeletben választódik ki. A vizeletben a változatlan forma részaránya 1%-nál kevesebb.

A táplálékbevitel nem befolyásolja a felszívódás ütemét vagy mértékét.

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 kockázat-beccslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat beccslést, 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 gliklazid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A gliklazid ismert, vércukorcsökkentő hatású szulfonilurea, 2-es típusú diabetesben használatos. A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A gliklazid teljes mértékben felszívódik. A táplálékbevitel sem a felszívódás ütemét, sem annak mértékét nem befolyásolja.

A plazmaszint az első 6 órában progresszíven emelkedik, elér egy platót, ami az alkalmazást követően 6-12 órán át fennmarad. Az intraindividuális variabilitás csekély. Plazmafehérjéhez való kötődése kb. 95%-os. A megoszlási térfogat kb. 30 liter.

A gliklazid elsősorban a májban metabolizálódik, és a vizeletben választódik ki; a vizeletben kevesebb, mint 1% a változatlan forma. A plazmában nem mutattak ki aktív metabolitokat. A gliklazid eliminációs felezési ideje 12 és 20 óra között változik.

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

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A referencia-készítmény a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta (Servier) volt. A teszt-készítmény bioegyenértékűségét a referencia-készítménnyel három randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálatban ellenőrizték. A három vizsgálat az adagolás módjában különbözött egymástól. Az első vizsgálat egyszeri adagolású vizsgálat volt éhgyomorra. A második vizsgálat szintén egyszeri adagolású vizsgálat volt, de az önkéntesek 1000 kcal-t tartalmazó standard reggeli fogyasztása után vették be a tablettákat. A harmadik vizsgálat egy fenntartó adagolású vizsgálat volt. A plazma vérszintjének meghatározása a hetedik napon történt napi egyszeri adagolás mellett. Ebben az esetben az önkéntesek 500 kcal-t tartalmazó reggeli fogyasztása után vették be a tablettákat.

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

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

Az eredmények, a megfelelő konfidencia intervallumok:

Egyszeri adagolás - éhgyomor

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_t	101.76	98.36-105.28
C_{max}	98.84	95.11-102.72

Egyszeri adagolás - teltyomor

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_t	99.82	97.31-102.39
C_{max}	98.20	91.90-104.93

Fenntartó adagolású vizsgálat

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_t	100.37	97.95-102.84
C_{max}	100.44	96.58-104.45
C_{min}	105.19	98.22 - 112.64

Értékelés: az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_t , C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén a megfelelő konfidencia intervallumok a 80.00-125.00% intervallumba estek. Ennek alapján a *Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta* bioegyenértékűsége a referencia-készítménnyel bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

A gliklazid vércukorszint csökkentő hatású szulfonilurea, orális antidiabetikum.

A gliklazid serkenti a Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinszekrécióját, aminek következtében csökken a vércukorszint. A postprandiális inzulin- és C-peptid elválasztás növekedése kétéves kezelés után is megmarad.

A jelzett metabolikus tulajdonságokon túlmenően a gliklazid haemovascularis tulajdonságokkal is rendelkezik, csökkenti a diabeteses szövődmények kialakulásában vélhetően szerepet játszó microthrombosit.

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 Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta bioegyenértékűségét a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettával (Servier), mely Magyarországon Diaprel 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta néven van 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 gliklazid orális antidiabetikum hatóanyag generikus készítménye. A kért javallat: nem inzulin dependens (2-es típusú) diabetes mellitus kezelése felnőttek esetén, ha a diétás megkorlátozások, testmozgás és testsúlycsökkentés önmagában nem elegendő a vércukorszint beállításához.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A gliklazidra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Gliclada 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettának a bioegyenértékűségét a Diamicon Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettával (Servier) 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 rendelkezésre 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 kell venni a gliklazidnak a Gyógyszerhatósági vezetők szinkronizációs listáján szereplő „nemzetközi születésnapját” is.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás 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 Publikus 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: