



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Xanax Sublingualis
0,5 mg és 1 mg nyelvvalatti tabletta
(alprazolam)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pfizer Kft., Budapest

Kelt: 2013. július 23.

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	13
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 adatok	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	15
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság.....	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
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 értékelte a Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelvvalatti tabletta 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 Pfizer Kft., Budapest.

A Xanax Sublingualis nyelvvalatti tabletták hatóanyaga, az alprazolam, egy triazolo-benzodiazepin típusú vegyület, amely szorongásoldó, nyugtató-altató, izomlazító és görcsgátló hatással rendelkezik.

Egyéb összetevők: mannit, povidon, izopropil alkohol, kroszpovidon, neotam, koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, glicerín-behenát, talkum, grépfrút-aroma.

Külső:

- a Xanax Sublingualis 0,5 mg nyelvvalatti tabletta fehér-törtfehér színű, hatszög alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „05”, másik oldalán „XAN” mélynyomású jelöléssel ellátott,
- a Xanax Sublingualis 1 mg nyelvvalatti tabletta: fehér-törtfehér színű, kör alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „1”, másik oldalán „XAN” mélynyomású jelöléssel ellátott.

A nyelvvalatti tabletták Al//Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelvvalatti tabletták a következő betegségek esetén alkalmazhatók:

- szorongásos állapotok,
- depresszióval társult szorongás,
- depresszió,
- az előbbi betegségek szervi vagy más betegségekkel társulva,
- pánikbetegség.

Tudnivalók a Xanax Sublingualis nyelvvalatti tabletta szedése előtt

Ne szedje a Xanax Sublingualis tablettát

- aki allergiás az alprazolamra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére, vagy más benzodiazepin típusú gyógyszerre,
- aki autoimmun folyamat következtében kialakult izomgyengeségben (*miaszténia grávisz*) szenved,
- aki súlyos légzési elégtelenségben szenved,
- aki súlyos májelégtelenségben szenved,
- akinél alvás közbeni légzéskimaradás (*alvási apnoe-szindróma*) jelentkezett.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xanax Sublingualis tabletta rendelésekor tájékoztassa kezelőorvosát az, aki

- enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben és/vagy vesekárosodásban szenved,
- időskorú és/vagy legyengült állapotú,
- kórelőzményében alkohol- vagy gyógyszerfüggőség szerepel, mivel ilyen esetekben különösen hosszú távon és nagy dózisban vagy egyéb hasonló hatású gyógyszer együttes szedése esetén hozzászokás alakulhat ki,
- súlyos depresszióban vagy pánikbetegségben szenved, és öngyilkossági hajlamot mutat.

A kezelés alatt alkoholt fogyasztani tilos!

A kezelés során hozzászokás és gyógyszerfüggőség, úgynevezett pszichés-szomatikus dependencia alakulhat ki. Ennek esélye a gyógyszer adagjának és a kezelés időtartamának emelésével növekszik.

A Xanax Sublingualis tablettával folytatott kezelés megszakításakor jelentkező hatások

A kezelést nem szabad hirtelen megszakítani, hanem az orvos irányításával fokozatosan kell abbahagyni. A Xanax Sublingualis tablettával folytatott kezelés megszakításakor elvonási tünetek jelentkezhetnek köztük fejfájás, izomfájdalom, extrém szorongás, feszültség, nyugtalanság, zavartság, ingerlékenység és álmatlanság. Súlyos esetben a következő tünetek jelentkezhetnek: realitásérzék elvesztése, személyiségvesztés, rendkívül érzékeny hallás, zsibbadtság és bizsergő érzés a végtagokban, fokozott érzékenység fényre, zajokra, és a fizikai kontaktusra, hallucináció vagy epilepsziás görcsök megjelenése.

A kezelés hirtelen megszakítása a tünetek kiújulását, vagy az állapot rosszabbodását is eredményezheti.

Pszichés zavarok a Xanax Sublingualis tabletta szedése alatt

A Xanax Sublingualis nyelv alatt tabletta szedése során érezhet nyugtalanságot, ingerlékenységet, kialakulhat düh, agresszív magatartás, téveszme, rémálmok, hallucináció, elmezavar, szokatlan magatartás. Ilyen esetben azonnal értesíteni kell a kezelő orvost.

A készítmény szedése során emlékezetkiesés fordulhat elő a gyógyszer bevitelét követő néhány órán belül. Ismételt kezelések pedig az altató-hatás elmaradását okozhatják.

Gyermekek és serdülők: a Xanax Sublingualis tabletta biztonságosságát és hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták, ezért alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Xanax Sublingualis tabletta

Fokozódhat a Xanax Sublingualis tabletta hatása az alábbi gyógyszerekkel együtt adva:

- a máj gyógyszer-metabolizáló enzimeit gátló gyógyszerek,
- alkoholt tartalmazó készítmények vagy
- egyéb olyan gyógyszerek, amelyek maguk is tompítják az agyműködést (azaz a központi idegrendszer depresszióját okozzák).

Az alábbi gyógyszerekkel való együttadásakor az orvos módosíthatja a Xanax Sublingualis tabletta adagolását:

- nefazodon, fluvoxamin, fluoxetin, szertralin (depresszió elleni gyógyszerek),
- propoxifen (fájdalomcsillapító),
- cimetidin (gyomorfekély kezelésére szolgáló gyógyszer),
- szájon át alkalmazandó (úgynevezett orális) fogamzásgátlók,
- diltiazem (magas vérnyomás elleni gyógyszer),
- bizonyos, úgynevezett makrolid antibiotikumok,
- ritonavir (HIV elleni gyógyszer).

Nem ajánlott a Xanax Sublingualis tabletta együttadása imidazol típusú gombaellenes szerekkel (például ketokonazol, itrakonazol, metronidazol).

A Xanax Sublingualis tabletta egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal: a kezelés alatt alkohol fogyasztása tilos.

Terhesség és szoptatás

A Xanax Sublingualis tablettát nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha az orvos erre kifejezett utasítást ad. A tabletta hatóanyaga ugyanis a terhesség alatt káros hatással lehet a magzatra, illetve az újszülöttnél. Alkalmazása a terhesség utolsó három hónapjában vagy a szülés alatt az újszülöttnél elvonási tüneteket okozhat, valamint egyes esetekben átmeneti fejlődésllassulást tapasztaltak.

Ha az alprazolam-kezelés a terhesség késői szakaszában szükséges, kerülni kell a magas dózisok alkalmazását és az újszülöttet monitorozni kell.

Az alprazolam kis mennyiségben megjelenik meg az anyatejben. A gyógyszer alkalmazása alatt ezért a szoptatás nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szedáció (a nyugtató hatás), az emlékezetkiesés, a csökkent koncentrációs képesség, vagy a károsodott izomműködés hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kialvatlanság esetén a csökkent éberség valószínűsége megnövekszik.

Hogyan kell szedni a Xanax Sublingualis tablettát?

Adagolás

Az optimális adagolást orvosa mindig a betegségnek, az életkornak, az egészségi állapotnak megfelelően, valamint a szedett más gyógyszerek figyelembevételével határozza meg.

Amennyiben a Xanax Sublingualis tablettát naponta egyszer kell alkalmazni, javasolt az előírt adagot reggel bevenni.

A tablettákat nem szabad szétörtni, összerágás nélkül, egészben kell bevenni.

Szorongásos állapotokban a készítmény ajánlott adagja: a kezdő napi adag a nyelvatti tabletta-
táblól 2-3 ízben 0,5 mg, amit az orvos szükség esetén csökkenthet, vagy emelhet. A fenntartó
napi adag 0,5-4,0 mg között változhat több részletben bevéve.

Depresszióval társult szorongásos állapotokban a készítmény ajánlott adagja: a kezdő napi
adag a nyelvatti tablettából 3 ízben 0,5 mg, amit orvos szükség esetén csökkenthet, vagy
emelhet. A fenntartó napi adag 1,5-4,5 mg több részletben bevéve.

Pánikbetegségekben a készítmény ajánlott adagja: a kezdő adag a nyelvatti tablettából na-
ponta 0,5 mg – 1 mg lefekvéskor vagy naponta 3-szor 0,5 mg. A továbbiakban a napi adag
általában magasabb, az emelés mértékét az orvos határozza meg. Az emelt adagot napi 3-4
részletben kell bevenni, az orvos utasítása szerint.

Alkalmazása idős vagy legyengült betegeknél: a napi kezdő adag a tablettából 0,5 mg, amit az
orvos szükség esetén emelhet.

Alkalmazása vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél: ilyen esetben az orvos a szo-
kásosnál kisebb dózist javasolhat.

A kezelés időtartama klinikai vizsgálatok alapján szorongásos kórképben és depresszióval
társult szorongásos állapotokban 6 hónap, pánikbetegségben 8 hónap lehet.

A Xanax Sublingualis nyelvatti tabletta bevitelére vonatkozó információk:

- ne nyomja át a nyelvatti tablettát a buboréksomagoláson;
- a buboréksomagoláson lévő papírt húzza le;
- vegye ki a tablettát;
- helyezze a nyelve alá a tablettát, legalább két percre;
- mielőtt lenyelne, hagyja, hogy a tabletta teljesen elolvadjon a nyelve alatt;
- ne törje ketté, ne rágja szét és ne nyelje le egyben a tablettát.

Ha az előírtnál több Xanax Sublingualis tablettát vett be

Forduljon azonnal kezelőorvosához!

Az előírtnál több tabletta bevételekor enyhébb esetekben jelentkező tünetek közé tartozik az
elmosódott beszéd, az álmoság, a mentális zavar, a levertség. Súlyosabb esetekben a moz-
gáskoordináció zavarai, alacsony vérnyomás légzéseszkökenés, néha kóma és nagyon ritkán
halál fordul elő. Súlyos következmények ritkán fordulnak elő, hacsak nem vett be egyidejűleg
más gyógyszert, vagy nem fogyasztott alkoholt.

Ha elfelejtette bevenni a Xanax Sublingualis tablettát

A soron következő előírt adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tab-
letta pótlására. A szedési időn kívül a készítményt ne vegye be, folytassa szedést a szokásos
időben az Ön részére előírt adaggal.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Xanax Sublingualis tabletta is okozhat mellékhatásokat, melyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások általában a kezelés kezdetén jelentkeznek, de a későbbiek folyamán vagy az adag csökkentésekor többnyire fokozatosan megszűnnek.

- Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint egy beteget érint): szedáció, aluszékonyság.
- Gyakori mellékhatások (100 betegből kevesebb, mint 10-nél, de legalább 1-nél jelentkezett): étvágycsökkenés, zavart állapot, depresszió, tájékozódási képesség zavara, járás-és egyensúlyzavarok, koordinációs zavarok, memóriakárosodás, elmosódott beszéd, figyelemzavar, kóros álomosság, illetve kórosan mély alvás (hiperszomnia), levertség, szédülés, fejfájás, homályos látás, székrekedés, szájszárazság, émelygés, kimerültség, ingerlékenység.
- Nem gyakori mellékhatások (100-ból 1-10 beteget érint): szorongás, álmatlanság, idegesség, feledékenység, remegés, izomgyengeség, testtömeg-változás, megnövekedett prolaktinszint, mánia, hipománia, hallucináció, düh, agresszió, ellenséges magatartás, agitáció, megváltozott libidó, rendellenes gondolkodás, ingerlékenység, túlzott pszichomotoros aktivitás, rendellenes mozgások, emésztőrendszeri betegségek, kóros májműködés, sárgaság, bőrgyulladás, vizelet visszatartási és vizeletürítési zavarok, szexuális zavarok, menstruációs zavarok, szemelnyomás-fokozódás.
- Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): autonóm (az akaratlan működéseket szabályozó) idegrendszeri zavarok, májgyulladás (hepatitisz), duzzanat az arcon és a végtagokban.

A gyógyszer szedése (még terápiás dózisokban is) fizikai függőség kialakulását eredményezheti.

Hogyan kell a Xanax Sublingualis tablettát tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelv alatt tabletták forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. február 26-án 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 Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelv alatti tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pfizer Kft.

A Xanax Sublingualis tabletták forgalomba hozatali engedélyének kiadását gyógyszer családbővítésként, ismert hatóanyagra vonatkozó önálló, teljes jogalappal kérelmezték. A kérelem megfelel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 5. § és 6. § által előírt követelményeknek. A kérelmezőnek ugyanis Xanax 0,5 mg és 1 mg tabletta néven 1989, illetve 1992 óta Magyarországon gyógyszerkészítményei vannak forgalomban.

A már forgalomban lévő Xanax tabletta és a kérelmezett Xanax Sublingualis nyelv alatt oldódó tabletta bioegyenértékűségét megfelelő összehasonlító biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták.

A készítmény hatóanyaga az alprazolam.

A Xanax Sublingualis 0,5-1 mg nyelv alatt oldódó tabletta terápiás javallatai: szorongásos állapotok, depresszióval társult szorongás, depresszió (pszichotikus tünetekkel járó depresszióban, bipoláris zavarokban vagy ún. endogén depresszióban még nem igazolták hatékonyságát), az előzőek egyéb funkcionális vagy organikus betegségekkel társulva, pánikbetegség.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Xanax Sublingualis 0,5 és 1 mg nyelv alatt oldódó tabletta gyógyszerkészítmények alprazolamot tartalmaznak hatóanyagként.

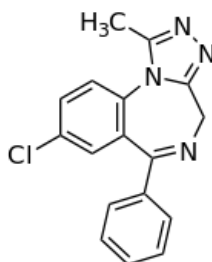
A beadvány típusa: nemzeti eljárás, ismert hatóanyagra vonatkozó, önálló, gyógyszer családbővítés. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának Xanax 0,25 mg, 0,5 mg és 1 mg tablettái Magyarországon korábban forgalomba hozatali engedélyt kaptak.

II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): alprazolam
Kémiai név: 8-klór-1-metil-6-fenil-4H-1,2,4-triazol(4,3-a)(1,4)benzodiazepin

Szerkezet:



Az alprazolam fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben oldhatatlan; metilén-kloridban bőségesen, acetonban és 96%-os etanolban pedig alig oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára hajlamos. A megfelelő polimorfia 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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a 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 kiadott EMA-iránymutatásnak.

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 gyógyszerészeti fejlesztés célja a gyógyszer család már engedélyezett tagjaihoz, a Xanax azonnali hatóanyag-leadású tablettákhoz alapvetően hasonló, de más gyógyszerformájú 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 következő összetevőket tartalmazza: mannit, povidon, izopropil alkohol, kroszpovidon, neotam, koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, glicerin-behenát, talkum, grépfrút aroma.

A tabletták külleme

- Xanax Sublingualis 0,5 mg nyelv alatt tabletták: fehér-törtfehér, hatszög alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „05”, másik oldalán „XAN” mélynyomású jelöléssel ellátott;
- Xanax Sublingualis 1 mg nyelv alatt tabletták: fehér-törtfehér, kör alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „1”, másik oldalán „XAN” mélynyomású jelöléssel ellátott.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek. A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) mentessége - összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a hivatkozott, már forgalomban lévő 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 útmutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredm-

neyei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A Xanax Sublingualis tabletták csomagolása: Al//Al buboréksomagolás és doboz

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 tárolási körülményei: ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 Kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása

A Xanax Sublingualis 0,5 és 1 mg nyelv alatt oldódó tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági 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.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelv alatt tabletta beadványának jogalapja gyógyszer család-bővítés volt, mert a kérelmezőnek ugyanezzel a hatóanyaggal, de más gyógyszer formában (azonnali hatóanyag-leadású tabletta) már több hatás erősségű készítménye forgalomban van.

A készítmények hatóanyaga az alprazolam.

Az alprazolam 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 beadvány típus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatásági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Az alprazolam egy triazolo-benzodiazepin, ami minőségileg a benzodiazepinekhez hasonló tulajdonságokkal (szorongásoldás, nyugtató-altató hatás, izomlazítás, antiepileptikus hatás) rendelkezik. Farmakodinámiai hatásai között azonban kvantitatív különbségek vannak, ezért a benzodiazepinek alkalmazási területei eltérnek egymástól.

III.3 Farmakokinetika

Az alprazolam jól felszívódik az emésztőtraktusból. A molekulák nagy része a plazmafehérjékhez kötött, főleg a szérumalbuminhoz. A májban α -hidroxialprazolámmá hidroxilálódik, amely aktív metabolit. A metabolitok a vesében glukoronidok formájában ürülnek. Hasonlóan egyéb benzodiazepinekhez, az alprazolam is átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe.

In vitro, az alprazolam az emberi szérumproteinhez 80%-ban kötődik.

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

A kérelmező rendelkezik a teljes nem-klinikai farmakológiai és toxikológiai dokumentációval. Az alprazolam farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

A Xanax Sublingualis 0,5 mg és 1 mg nyelv alatt tabletták forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az alprazolam egy jól ismeret benzodiazepin-származék.

A Xanax Sublingualis 0,5 mg és a Xanax 1 mg nyelv alatt oldódó tabletták olyan további új adagolási lehetőséget nyújtanak, amelyek kiegészítik a jelenlegi terápiás lehetőségeket. A nyelv alatt oldódó tabletták használata azonban nem jelent lényegi változást a farmakokinetikában, és ezt feltevést több összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatban is igazolták.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A hatóanyag a plazmában 1-2 óra múlva éri el a csúcskoncentrációt. A plazmaszint arányos a beadott gyógyszer mennyiségével; 0,5-3,0 mg alprazolam 8,0-37 ng/ml plazmaszintet eredményez. Egészséges idős betegekben az alprazolam felezési ideje átlagosan 16,3 óra, egészséges nőkben, antikoncipiensek egyidejű alkalmazása mellett 12,4 óra. Alkoholos hepatopathiában a felezési idő 5,8-65,3 óra (átlag 19,7 óra), obesitas esetén 9,9-40,4 óra (átlag 21,8 óra).

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A Xanax Sublingualis 0,5-1 mg nyelv alatt oldódó tabletták farmakokinetikáját az azonnali kioldódású Xanax tablettával két értékelhető vizsgálatban hasonlították össze.

Az *első vizsgálat* egy tájékoztató jellegű vizsgálat volt. Ebben a vizsgálatban két eltérő technológiával készült 0,5 mg hatóanyagot tartalmazó nyelv alatt oldódó tabletta kinetikáját hasonlították össze a Xanax 0,5 mg tablettával. A bioegyenértékűséget a Xanax 0,5 mg tablettához képest a szokásos kritériumokkal sikerült igazolni mindkét technológiával gyártott nyelv alatt oldódó tabletta esetén.

A *második vizsgálatban* az engedélyezni kívánt Xanax Sublingualis 1 mg nyelv alatt oldódó tabletták bioegyenértékűségét az azonnali hatóanyag-leadású Xanax tablettával egy nyílt, randomizált, egyszeri adagolású, kétkarú, két-periódusú, szabványos elrendezésű keresztezett vizsgálatban ellenőrizték. A mintavételi időpontok és a két vizsgálati periódus között eltelt idő („kimosási periódus”) megfelelőek voltak.

Az alprazolamot a plazmában validált HPLC/ MS/ MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a helyes klinikai gyakorlat (GCP) vonatkozó követelményeinek

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 (SL) és a referens készítmény (Xanax tabletta, 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 és a megfelelő konfidencia intervallumok:

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_t	95.43%	91.96-99.69%
C_{max}	88.27%	83.68 -93.11%

A vizsgálat során új nem várt mellékhatás nem jelentkezett

IV.3 Farmakodinámia

Általánosan elfogadott tény, hogy a benzodiazepinek, így az alprazolam hatása is, a gamma-aminovajsav (GABA) közvetítésével kiváltott – pre- és posztzinaptikus – neurális gátláson alapul.

Embereken farmakodinámiás vizsgálatot e beadvány támogatására nem végeztek, s ez elfogadható a bioegyenértékűségi vizsgálatok eredményének ismeretében.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az összehasonlító bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményt nem nyújtott be a kérelmező, mely a Xanax termékcsalád bővítése esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett új gyógyszerformájú készítmény farmakokinetikai tulajdonságai egyenértékűek a Xanax tablettáéval, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Gyógyszercsaládot kiegészítő beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása esetén nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Xanax Sublingualis 0,5 mg és a Xanax Sublingualis 1 mg nyelv alatt oldódó tabletták bioegyenértékűségét a Xanax 1 mg tablettával a Kérelmező bebizonyította, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány az alprazolam hatóanyag gyógyszer család-bővítés céljából bevezetendő, új gyógyszerformájú (nyelvatti tabletta) készítménye. A kért javallatok: szorongásos állapotok, depresszióval társult szorongás, depresszió (pszichotikus tünetekkel járó depresszióban, bipoláris zavarokban vagy ún. endogén depresszióban még nem igazolták hatékonyságát), az előzőek egyéb funkcionális vagy organikus betegségekkel társulva, pánikbetegség.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az alprazolamra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A nyelvatti tabletta és a gyógyszer család már forgalomba hozatalra engedélyezett tagja, a Xanax (azonnali hatóanyag-leadású) tabletta bioegyenértékűségét a kérelmező igazolta. A nyelvatti tablettát azért tervezték, hogy – a közönséges tablettával szemben – folyadék nélkül is be lehessen venni, valamint azok számára, akiknek gondot jelent lenyelni egy tablettát. Az új gyógyszerforma tehát nem jelent eltérő biohasznosulást és farmakokinetikát.

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 (Eudralex IX. kötet). 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 kockázatkezelési terv benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó beadványban szereplő hatóanyag, az alprazolam biztonságossága jól ismert. A nyelvatti tabletta azonos indikációban és adagolással kerül forgalomba, mint a már forgalomban lévő Xanax tabletta, azzal bizonyítottan bioegyenértékű. Alkalmazására elsősorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítések kerülnek 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 vette az alprazolamnak a Gyógyszerhatósági vezetők szinkronizációs listáján szereplő „nemzetközi születésnapját” is.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött 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: