



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Imodium Instant 2 mg
szájban diszpergálódó tabletta
(loperamid-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Johnson and Johnson Kft.

Kelt: 2013. szeptember 25.

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	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 értékelte az Imodium Instant 2 mg szájjában diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítményre 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 Johnson & Johnson Kft.

A készítmény hatóanyaga a loperamid-hidroklorid, tablettánként 2 mg.

Egyéb összetevők: zselatin, mannit, aszpartám (E951), nátrium-hidrogén-karbonát, menta aroma (amely tartalmaz: maltodextrin, ízesítők, pulegon),.

Fehér vagy majdnem fehér, kör alakú, liofilizált tabletta papír/PET/Alu // PVC/OPA/Alu/OPA/PVC buboréksomagolásban és dobozban.

Javallat: különböző eredetű heveny (akut) és tartós hosszabb ideje fennálló (krónikus) hasmenés *tüneti* kezelésére felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek részére.

Az Imodium Instant tabletta a székletet keményebbé teszi és csökkenti a székletürítések számát és azok térfogatát.

Krónikus, tartós hasmenés vagy bélműtétet követő állapot esetén az Imodium Instant-kezelés csak orvosi vizsgálatot követően, orvosi javaslat alapján történhet.

Tudnivalók az Imodium Instant tabletta szedése előtt

- *Ne alkalmazza az Imodium Instant tablettát:*
- ha allergiás a loperamidra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- 6 éves kor alatti gyermekeknél;
- ha véres széklet vagy magas láz jelentkezik;
- heveny fekélyes vastagbélgyulladásban (akut kolitisz ulceróza);
- egyes bakteriális eredetű bélgyulladások esetén (Salmonella, Shigella, Campylobacter);
- álhártyás (antibiotikum okozta) bélgyulladásban;
- székrekedés, hasi feszülés fellépésekor, illetve bélelzáródásban.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Az Imodium Instant tabletta a hasmenés tüneti kezelésére szolgál, az okot nem szünteti meg. Amennyiben lehetséges, minden esetben az oki kezelésre kell törekedni.
- A hasmenés folyadék- és sóvesztéssel jár, ezért annak pótlására – különösen gyermekek esetében – nagy figyelmet kell fordítani. A gyógyszertárban speciális, sókat és cukrot tartalmazó por kapható, amelyet vízbe keverve kell bevenni és így pótolja a hasmenés okozta folyadék- és sóvesztést. *Ez a por főleg gyermekek számára ajánlott.*
- Fertőzőes eredetű hasmenés esetén az Imodium Instant tabletta nem pótolja az antibakteriális kezelést.

- Hirtelen kialakult, heveny hasmenés esetén az Imodium Instant tabletta általában 48 órán belül megszünteti a tüneteket. Amennyiben nem, úgy hagyja abba a gyógyszer szedését és forduljon orvoshoz.
- Ha orvosa tanácsa alapján kerülnie kell a bélmozgást lassító kezelést, akkor ne szedjen Imodium Instant tablettát. Ilyen eset lehet, például ha Önnek szorulása van, illetve hasi feszülést tapasztal.
- AIDS-es betegek hasmenésének kezelésekor hasi feszülés jelei esetén az Imodium Instant alkalmazását abba kell hagyni, és orvoshoz fordulni.
- Májműködési zavar fennállását tudassa orvosával, mivel emiatt az Imodium Instant tabletta szedése idején szorosabb orvosi felügyelet válhat szükségessé.

Az Imodium Instant tabletta segédanyagként aszpartámot tartalmaz, ami fenilalanin-forrás. A készítmény lebomlásakor fenilalanin képződik, ezért alkalmazása fenilketonúriában szenvedő betegek esetében ártalmas lehet.

Egyéb gyógyszerek és az Imodium Instant tabletta

A gyomor- és bélműködést gyorsító gyógyszerek csökkenthetik az Imodium Instant tabletta hatását.

Az Imodium Instant tabletta szájon át szedett dezmpresszinnel (az úgynevezett centrális diabétesz inszipidusz nevű kórkép kezelésére használt szer) történő együttes alkalmazásakor a dezmpresszin hatása fokozódhat.

Az alábbi hatóanyagok növelhetik az Imodium Instant tabletta vérben mérhető szintjét:

- kinidin (szívritmuszavarok kezelésére, megelőzésére szolgáló gyógyszer)
- ritonavir (immunhiányos állapotok kezelésére szolgáló gyógyszer)
- itrakonazol, ketokonazol (a bőr gombás fertőzéseinek kezelésére)
- gemfibrozil (vér lipidszintjének csökkentésére).

Ezért feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhességben ennek a gyógyszernek a szedése nem javasolt. Ezért ismert vagy feltételezett terhesség esetén feltétlen kérje ki orvosa tanácsát, aki eldönti, hogy szedheti-e az Imodium Instant tablettát.

Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Mivel az Imodium Instant tabletta hatóanyaga kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe, alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Amennyiben az Imodium Instant tabletta szedése során (vagy a hasmenéses állapot következtében) fáradtságot, álmoságot, esetleg szédülést tapasztal, nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni.

Hogyan kell szedni az Imodium Instant tablettát?

A tabletta törékeny, ezért ne nyomja át a buboréksomagoláson, mert megsérülhet. A tablettát a buboréksomagolásból úgy vegye ki, hogy a fólia szélét megfogva húzza fel azt, távolítsa el, majd ezután vegye ki a tablettát a buboréksomagolásból.

Az alkalmazás módja: helyezze a nyelvére a szájon diszpergálódó tablettát. A tabletta gyorsan feloldódik a szájon, a lenyeléshez folyadék nem szükséges. Ne rágja szét a tablettát.

Az alkalmazás időtartama: ha heveny hasmenés esetén tünetei 48 órán belül nem enyhülnek, hagyja abba az Imodium Instant tabletta alkalmazását, és forduljon orvoshoz.

Az adagolás a beteg korától és a betegség súlyosságától függ. A készítmény ajánlott adagja *heveny hasmenés esetén* a kezdő adag 2 tabletta felnőtteknek, ill. 1 tabletta gyermekeknek, ezt követően 1 tabletta minden laza széklet után.

Tartós hasmenés esetén – feltétlenül kérje ki kezelőorvosa tanácsát, mert a hosszú távú kezelés orvosi ellenőrzést igényel – a javasolt kezdő adag napi 2 tabletta felnőtteknek, illetve 1 tabletta gyermekeknek. A szokásos adag felnőtteknek általában 1-6 tabletta. A kezdeti adag a napi 1-2 alkalommal történő normál székletürítésig tartható fenn.

A maximális napi adag felnőttek esetében heveny és tartós hasmenés kezelésére 8 tabletta.

Gyermekek esetében a maximális napi adag a testsúlytól függ (3 tabletta/20 testtömegkilogramm), de a napi legfeljebb 8 tablettát nem haladhatja meg:

A gyermek testtömege	A naponta adható tabletták száma nem lehet több
20 – 26 kg	3 tablettánál
27 – 33 kg	4 tablettánál
34 – 39 kg	5 tablettánál
40 – 46 kg	6 tablettánál
47 – 53 kg	7 tablettánál
54 kg-tól	8 tablettánál

A tabletta 6 éves kor alatt nem adható, mert az Imodium Instant tabletta nem teszi lehetővé ennek a korcsoportnak megfelelő adagolást.

Időskor: az adagolás módosítása nem szükséges.

Vesekárosodás esetén sincs szükség az adag módosítására.

Aki májkárosodásban szenved, az Imodium Instant tabletta alkalmazása előtt kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Imodium Instant tablettát vett be

A készítmény túladagolása esetén feltétlen forduljon orvoshoz, különösen akkor, ha az alábbi tünetek fellépését tapasztalja: bélelzáródás, vizeletrekedés (vizeletretenció), központi idegrendszeri zavarok (reagálási képtelenség, a mozgáskoordináció zavara, aluszékonyság, pupillaszűkület, izomtónus-fokozódás, légzéscsökkenés).

A gyermekek a nagymennyiségű Imodium Instant tablettára érzékenyebben reagálnak, mint a felnőttek, ezért a megengedettnél nagyobb mennyiségű Imodium Instant tabletta bevétele, vagy a fenti tünetek észlelése esetén azonnal orvoshoz kell fordulni.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Imodium Instant tablettát

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Imodium Instant is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Imodium Instant tablettával folytatott kezelés általában jól tűrhető, de alkalmazása során az utasítások betartása mellett is előfordulhatnak nemkívánatos hatások, mint például székrekedés és hasi puffadás vagy vizelési probléma.

Az Imodium Instant tabletta alkalmazását haladéktalanul abba kell hagyni, amint székrekedés, hasi feszülés, illetve bélelzáródás (ileusz) lép fel. Ha ilyet észlel, forduljon orvosához!

További lehetséges mellékhatások:

- gyakori (100 betegből 1-10 beteget érint): fejfájás, szédülés, székrekedés, hányinger, fokozott bélgáz-képződés;
- nem gyakori (1000 betegből 1-10 beteget érint): aluszékonyság, hasi fájdalom, hasi diszkomfort-érzés, szájszárazság, hányás, emésztési nehézség, bőrkiütés;
- ritka (10 000 betegből 1-10 beteget érint): túlérzékenységi reakciók, anafilaxiás reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot is), anafilaxia-szerű reakciók, eszméletvesztés, bódultság, csökkent éberségi szint, fokozott izomtónus (hipertónia), koordinációs rendellenességek, pupillaszűkület, bélelzáródás (ileusz), vastagbél érintő betegség (megakolon, beleértve a toxikus megakolont is), hasi feszülés, nyelv fájdalom, csalánkiütés, bőrvizsketés, vizelési nehézségek (vizelet-visszatartás), fáradtság.

A loperamid-hidroklorid alkalmazása kapcsán az arc, nyelv, torok duzzanatával járó túlérzékenységi reakciót (angioödéma), súlyosabb bőrt érintő tünetek, betegségek ritka eseteit is jelentették. Kiütéssel, a bőr leválásával és nyálkahártya fekélyekkel járó súlyos bőrbetegség (Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Heveny gyulladásos, a szájnyálkahártyán és az ajkakon jelentkező hólyagos bőrbetegség (eritéma multiforme).

Ritkán, különösen akkor, ha nem tartja be az adagolási javaslatot, súlyosabb hasi puffadás, a bélmozgás leállása előfordulhat. Ilyen esetben azonnal hagyja abba az Imodium Instant tabletta szedését és forduljon orvosához!

Az Imodium Instant tabletta szedése során számos olyan panasz előfordulhat, amelyet általában nehéz elkülöníteni a hasmenéssel együtt járó tünetektől, mint émelygés, hasi fájdalom, hányinger, hányás, fáradtság, szédülés, álmoság, szájszárazság, bélgázosság, étvágytalanság.

Hogyan kell az Imodium Instant tablettát tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. május 17-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Imodium Instant 2 mg szájbán diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 6. §-ának: már forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer további gyógyszerformája (nemzeti beadvány, „gyógyszercsalád-bővítés”). A termékcsalád 1993 óta engedélyezett tagja az Imodium 2 mg kemény kapszula, ehhez képest a bővítést új gyógyszerforma (szájban diszpergálódó tabletta) bevezetése jelenti. A kérelmező továbbá az Imodium 2 mg kemény kapszula és a most kérelmezett szájbán diszpergálódó tabletta bioegyenértékűségének igazolására nyújtott be adatokat.

A készítmény terápiás javallata: különböző eredetű heveny (akut) és tartós hosszabb ideje fennálló (krónikus) hasmenés *tüneti* kezelésére felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek részére.

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

.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Imodium Instant 2 mg szájbán diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítmény loperamid-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A nemzeti beadványnak a kérelmező által megjelölt jogalapja: gyógyszer családbővítés, ugyanis a kérelmező Imodium 2 mg kemény kapszula gyógyszerkészítménye Magyarországon forgalomban van. A családbővítést az új gyógyszerforma (szájban diszpergálódó tabletta) bevezetése jelenti.

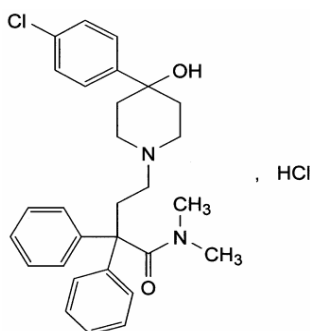
II.2 Hatóanyag

A loperamid-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): loperamid-hidroklorid

Kémiai név: 4-[4-(4-klorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-N,N-dimetil-2,2-difenil-butánamid hidroklorid

Szerkezet:



A loperamid-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér por, vízben rosszul, 2-propanolban és metanolban jól oldódik. Polimorfia hajlamos.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az egyedi azonosítatlan szennyezőről, a szárítási veszteség mennyiségéről és az újvizsgálati időről.

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 megfelelőségét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A fejlesztés célja egy optimális farmakológiai tulajdonságokkal és megfelelő stabilitással rendelkező tabletta létrehozása volt. A segédanyagok típusát és mennyiségét a gyártó a szájban diszpergálódó tabletták gyártása során szerzett sok éves tapasztalata alapján választotta ki.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: loperamid-hidroklorid, menta aroma, nátrium-hidrogén-karbonát, aszpartám, mannit, zselatin.

A termék fehér vagy majdnem fehér, kör alakú, liofilizált tabletta, papír/PET/Alu // PVC/OPA /Alu/OPA/PVC buboréksomagolásban és dobozban.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek illetve a menta aroma megfelel a gyártó specifikációjának. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

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 a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

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

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 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A termék alkalmazási előírása, betegájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően 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 beadvány gyógyszer-család-bővítés, a már forgalomban lévő készítménytől csak gyógyszer-formájában tér el. A loperamid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok a hatóanyagra vonatkozóan nem voltak szükségesek a készítmény kockázat-ha-szon arányának eldöntéséhez. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Szakirodalmon alapuló ösz-szefoglalás megfelel a vonatkozó hatósági követelményeknek ilyen beadvány esetén.

III.2 Farmakológia

A loperamid a bélfal opiát-receptoraihoz kötődik, gátolva az acetilkolin és a prosztaglandin felszabadulását. Ezáltal csökkenti a propulzív perisztaltikát és növeli az intestinalis tranzit-időt. A loperamid növeli az anális sphincter tónusát és így csökkenti az inkontinenciát és a sürgősséget.

III.3 Farmakokinetika

A loperamid a bélből könnyen felszívódik, majd a májban csaknem teljes mértékben metabolizálódik.

Az elimináció főként oxidatív N-demetilációval megy végbe, ez loperamidnál a fő metaboli-kus út. Ezt követően a loperamid konjugálódik, és az epével kiválasztódik, majd a változatlan loperamid és a metabolitok főleg a széklettel ürülnek.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtás-ra. Új toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem is volt indokolt mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Az irodalom szerint patkányon 18 hónapon és kutyán 12 hónapon át 40 mg loperamid/ttkg/nap (240x MHUL= *Maximum Human Use Level – legnagyobb dózisú humán alkalmazásnak megfelelő szint*), illetve 5 mg loperamid/ttkg/nap (30x MHUL) adagban végez-tek krónikus toxicitási vizsgálatokat. A vizsgálat során a lelassult súlygyarapodáson és a csökkent táplálékfogyasztáson kívül más toxikus hatást nem észleltek. A loperamiddal végzett *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok nem mutattak genotoxikus és karcinogén hatást.

A patkányon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban (40 mg loperamid/ttkg/nap adag – 240x MHUL) csökkent fertilitást és embrió-túlélés társult az anyai toxicitáshoz. Alacsonyabb dózisok nem voltak hatással az anya és az embrió egészségi állapotára, illetve a peri- vagy poszt-natális fejlődésre.

III.5 Környezetvédelmi kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó 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 megbeszélése

Gyógyszercsalád-bővítési beadvány esetén nem követelmény új, saját nem-klinikai vizsgálatok végzése. Az új gyógyszerforma hasonló per os alkalmazású, mint a család már forgalomban lévő tagja.

Az Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány gyógyszer családbővítés, új, könnyen bevehető gyógyszerforma: szájon diszpergálódó tabletta bevezetése a már forgalomban lévő Imodium 2 mg kemény kapszula mellé.

A kérelmező bioegyenértékűségi vizsgálatot végzett a két gyógyszerforma biohasznosulásának és farmakokinetikájának összehasonlítására. Miután a két gyógyszerforma bioegyenértékűségét bizonyította, további klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány összefoglalót tartalmazott a loperamid alkalmazására vonatkozó klinikai szakirodalomról.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A loperamid a bélből könnyen felszívódik, majd a májban csaknem teljes mértékben metabolizálódik, főként oxidatív N-demetilálódás révén. Ezt követően a loperamid konjugálódik, és az epével kiválasztódik, majd a változatlan loperamid és a metabolitok főleg a széklettel ürülnek.

Felezési ideje 11 (9-14) óra.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok

A készítménnyel két bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek. A referens készítmény a már forgalomban lévő Imodium 2 mg kemény kapszula volt.

A két vizsgálat az önkéntesek számában és a mintavételi időpontokban különbözött.

A loperamid koncentrációját a plazmában validált RIA illetve HPLC/MS/MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálatok vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP-követelményeknek.

Az adatok kiértékelése

A vizsgálatok során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati (T) és a referens készítmény (R) esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{inf} , illetve AUC_t és 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 az AUC_t vagy az AUC_{inf} illetve a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 0,80 – 1,25 intervallumba estek. Az eredmények az alábbi táblázatokban láthatók.

Első vizsgálat

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_{inf}	108%	98-117%
C_{max}	103%	92-116%

Második vizsgálat

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_t	104.4%	96.7-112.7%
C_{max}	104.0%	94.8-114.1%

Az elsődleges hatékonysági paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_{inf} illetve az AUC_t és C_{max} vonatkozásában a megfelelő konfidencia intervallumok a 0,80 – 1,25 intervallumba estek. Ennek alapján az Imodium Instant 2 mg szájbán diszpergálódó tabletta bioegyenértékűsége a referensként használt Imodium 2 mg kemény kapszulával bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

A beadvány gyógyszer család-bővítés, az Imodium Instant 2 mg szájbán diszpergálódó tabletta bioegyenértékűségét a már forgalomban lévő 2 mg kemény kapszulával a kérelmező bizonyította. A két készítmény javallatai megegyeznek. Így újabb farmakodinámiás vizsgálatra nem volt szükség.

IV.4 Klinikai hatásosság

A beadvány gyógyszer család-bővítés, az Imodium Instant 2 mg szájbán diszpergálódó tabletta bioegyenértékűségét a már forgalomban lévő 2 mg kemény kapszulával a kérelmező bizonyította. A két készítmény javallatai megegyeznek. Így klinikai hatásosságuk is azonosnak tekinthető, újabb hatásbizonyító klinikai vizsgálatra nem volt szükség.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A beadvány gyógyszer család-bővítés, az Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta bioegyenértékűségét a már forgalomban lévő 2 mg kemény kapszulával a kérelmező bizonyította. A bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. Így újabb vizsgálatra nem volt szükség.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány gyógyszer család-bővítés. Az új, könnyen bevehető gyógyszerformájú Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta bioegyenértékű a már forgalomban lévő Imodium 2 mg kemény kapszulával.

Az Imodium Instant 2 mg szájban diszpergálódó tabletta forgalomba hozatal iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

A beadvány a Magyarországon 1993 óta forgalomba hozatali engedéllyel bíró Imodium 2 mg kemény kapszula gyógyszer család-bővítése: szintén 2 mg-os új, könnyen bevehető szájon diszpergálódó tabletta. A kért javallat (megegyezik a gyógyszer család már forgalomban lévő tagjával): különböző eredetű heveny (akut) és tartós hosszabb ideje fennálló (krónikus) hasmenés *tüneti* kezelésére felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek részére.

A kérelmező az Imodium 2 mg kemény kapszula és az Imodium Instant szájon diszpergálódó tabletta bioegyenértékűségét meggyőzően igazolta.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A loperamidra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét, amelyet a bioegyenértékűségi vizsgálat is alátámasztott.

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 hatóanyag több mint 10 éve forgalomban van, hatásossági és biztonságossági profilja jól ismert. A benyújtott kockázatkezelési terv alapján kiegészítő kockázatsökkentő tevékenységre – a rutin farmakovigilancia tevékenységen kívül – nincs szükség.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A kérelmező 3 éves PSUR ciklust javasolt, a „nemzetközi születésnap” és a Data Lock Point megjelölésével. Ez elfogadható.

Osztályozás

Gyógyszertárból orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a gyógyszer család már forgalomban lévő tagjával.

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: