



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Diflam 50 mg filmtabletta

(diklofenák)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Goodwill Pharma Kft. Szeged

Kelt: 2013. június 25.

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	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV. 2 Farmakokinetika	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
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 Diflam 50 mg filmtablettára 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 Goodwill Pharma Kft. Szeged.

A Diflam 50 mg filmtabletta hatóanyaga diklofenák-kálium, filmtablettánként 50 mg.

Egyéb összetevők:

- *tablettamag:* magnézium-sztearát, povidon, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetilkeményítő-nátrium, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, kukoricakeményítő;
- *bevonat:* részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E 171), talkum, szójalecitin, (E 322), vörös vasoxid (E 172), sárga vasoxid (E 172), xantán gumi (E 415).

A Diflam vörösesbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta Al/Al buborékcsoomagolásban és dobozban.

A diklofenák-kálium az úgynevezett nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) gyógyszer család tagja. A nem szteroid gyulladásgátlók fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatással rendelkeznek.

A Diflam az alábbi állapotok rövidtávú kezelésére alkalmazható:

- *Felnőttek:*
 - fájdalmas, gyulladással járó izom-, ínsérülések (pl. rándulás, húzódások),
 - műtétet követő gyulladás és fájdalom,
 - fájdalmas, gyulladással járó nőgyógyászati állapotok, beleértve a menstruációs fájdalmakat,
 - A gerinc fájdalmas szindrómái, fájdalmas nyak-hát szindróma, teniszkönyök és a lágyrész-reumatizmus egyéb formái,
 - súlyos, fájdalmas, gyulladással járó fül-, orr- és torokfertőzésekben az alapbetegség kezelésének kiegészítésére,
 - migrénes rohamokban a fejfájás csökkentésére, valamint a kísérő tünetek (pl. émelygés, hányás) enyhítésére.
- *14 éves vagy annál idősebb serdülőkorúak:*
 - fájdalmas, gyulladással járó izom-, ínsérülések (pl. rándulás, húzódások),
 - fájdalmas, gyulladással járó nőgyógyászati állapotok, beleértve a menstruációs fájdalmakat.

A láz önmagában nem javallat a készítmény alkalmazására. A Diflam enyhíti a gyulladás tüneteit, pl. a duzzanatot és a fájdalmat, és a lázat is csökkenti, de nem hat a gyulladást és/vagy a lázat kiváltó okokra.

Tudnivalók a Diflam 50 mg filmtabletta szedése előtt

Ne szedje a Diflam-ot:

- ha allergiás a diklofenákra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- ha valaha allergiás reakciója alakult ki gyulladás vagy fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszer (pl. acetilszalicilsav, diklofenák vagy ibuprofén) bevitelét követően. Ilyen allergiás reakció például az asztmás roham, orrfolyás, bőrkiütés, arcduzzanat. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától,
- ha aktív gyomor- vagy bélfekély, vérzés vagy a tápcsatorna falának átfürödése áll fenn,
- ha kórelőzményében korábbi nem szteroid gyulladásgátló-kezeléssel összefüggő gyomor-bélrendszeri vérzés és /vagy átfürödés szerepel,
- ha kórelőzményében visszatérő gyomor- és/vagy bélrendszeri fekély, és/vagy vérzés előfordul (két vagy több egymástól független fekély vagy vérzés),
- ha emésztőrendszeri vérzése van, melynek a tünete lehet a véres vagy fekete széklet.
- ha súlyos vese- vagy májbetegségben szenved,
- ha súlyos szívelégtelenségben szenved,
- ha a terhességének utolsó három hónapjában van,

Óvintézkedések

A Diflam szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha a Diflam-ot más gyulladásgátló gyógyszerekkel, pl. acetilszalicilsavval, kortikoszteroidokkal, véralvadást gátlókkal vagy ún. szelektív szerotonin-reuptake gátló (SSRI) készítménnyel egyidejűleg szedi,
- ha Ön asztmás vagy szénanáthás, és nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerekre allergiás, bőrviszketéssel vagy csalánkiütéssel járó reakciója van vagy volt,
- ha valaha volt emésztőrendszeri betegsége, pl. gyomorfekély, vérzés vagy szurokszéklet, vagy a múltban gyulladásgátló szerek alkalmazása kapcsán gyomorfájdalma vagy gyomorégése jelentkezett,
- ha vastagbélgyulladása (kolitisz ulceróza) vagy bélgyulladása (Crohn-betegség) van,
- ha jelenleg vagy előzőleg bármikor szívproblémái vagy magas vérnyomása volt,
- ha máj- vagy vesebetegségben szenved,
- ha kiszáradt állapotban lehet (pl. hányás, hasmenés, nagyműtétek előtt vagy után),
- ha duzzadt a lábfeje,
- ha vérszavarban, vagy más vérrendszeri betegségben szenved, beleértve a porfíriát, egy ritka májbetegséget.

Figyelmeztetések

- A Diflam-hoz hasonló készítmények alkalmazása során kis mértékben fokozódhat a szívinfarktus („miokardiális infarktus”) vagy szélütés (mostanában „sztrók”-ként is említik) kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. Ne lépje túl a javasolt adagot és kezelési időtartamot!
- Amennyiben szívproblémái vannak, vagy előzőleg volt sztrókja, illetve úgy gondolja, hogy ezen állapotok kialakulásának kockázata az Ön esetében fennáll (pl. ha magas a vérnyomása, cukorbeteg, magas a koleszterinszintje vagy dohányzik), a kezelését beszélje meg orvosával vagy gyógyszerészével.
- A Diflam csökkentheti a fertőzések tüneteit (pl. fejfájás, láz), ezáltal megnehezítheti a fertőzés észlelését és megfelelő kezelését. Amennyiben nem érzi jól magát és orvoshoz fordul, ne felejtse el megemlíteni, hogy Diflam-ot szed.

- Nagyon ritka esetekben a Diflam, más gyulladásgátló szerekhez hasonlóan súlyos allergiás bőrtüneteket okozhat (pl. kiütés vagy akár testszerte felhólyagosodó, leváló bőr vagy nyálkahártya). Ezek a reakciók az esetek többségében a kezelés első hónapjában jelentkeznek. Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha ilyen reakciókat észlel.

Időskor

Az idős betegek érzékenyebbek lehetnek a Diflam hatásaira, mint a fiatalabb felnőttek. Ennek megfelelően az idős betegeknek különösen szigorúan kell követniük a kezelőorvos utasításait, és a tüneteik enyhítésére a lehető legkevesebb Diflam-ot kell bevenniük. Különösen fontos, hogy az idős betegek haladéktalanul értesítsék a kezelőorvosukat az esetleges mellékhatásokról, főként az emésztőrendszeri tünetekről, a fekete vagy véres székletéről, és hagyják abba a gyógyszer szedését. Idős betegeknél ezek a mellékhatások végzetesek is lehetnek.

Gyermekek és serdülők

A Diflam nem adható gyermekeknek (14 évesnél fiatalabbaknak).

Egyéb gyógyszerek és a Diflam

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- lítium vagy szelektív szerotonin újrafelvétel gátlók (SSRI-k) (a depresszió bizonyos típusainak kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- digoxin (szívbetegségek esetén alkalmazott gyógyszer),
- vizelethajtók,
- ACE-gátlók vagy béta-blokkolók (magas vérnyomás, ritmuszavarok és szívelégtelenség kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- más gyulladásgátlók, például acetilszalicilsav vagy ibuprofén,
- kortikoszteroidok (a szervezet különböző gyulladásainak csökkentésére szolgáló gyógyszerek),
- véralvadásgátlók
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek, kivéve az inzulint,
- metotrexát (bizonyos típusú rákbetegségek és ízületi gyulladások kezelésére szolgáló gyógyszer),
- ciklosporin (elsősorban szervátültetések után alkalmazott gyógyszer),
- fertőzések kezelésére használatos bizonyos készítmények (kinolon típusú antibiotikumok),
- kolesztipol és kolesztiramin (koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek),
- szulfipirazon (a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy vorikonazol (a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- fenitoin (a görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer).

A Diflam egyidejű bevétele étellel és itallal

A Diflam-ot egészben, elegendő mennyiségű vízzel vagy egyéb folyadékkal kell bevenni, javasolható, hogy étkezés előtt, éhgyomorral.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Más gyulladásgátlókhöz hasonlóan Diflam-ot sem szabad bevenni a terhesség utolsó 3 hónapjában, mivel az káros lehet a magzatra vagy gondokat okozhat a szülés során.

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Ne szoptasson, ha Diflam 50 mg filmtablettát szed, mivel az ártalmas lehet a csecsemője számára.

A Diflam megnehezítheti a teherbeesést. Amennyiben Ön teherbe kíván esni, vagy nehézségei vannak a teherbeeséssel, csak feltétlenül szükséges esetben szedje a Diflam-ot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ritka esetekben Diflam szedése kapcsán olyan mellékhatások jelentkezhetnek, mint látászavar, szédülés vagy aluszékonyság. Ha ilyen mellékhatásokat észlel, ne vezessen, ne kezeljen gépeket és ne végezzen fokozott figyelmet igénylő tevékenységeket.

Hogyan kell szedni a Diflam 50 mg filmtablettát?

Mennyi Diflam 50 mg filmtablettát kell bevenni?

Ne vegyen be az ajánlottnál nagyobb adagot. Fontos, hogy a legkisebb adagot szedje, amely a fájdalmát csökkenti, és hogy ne szedje a Diflam-ot a szükségesnél hosszabb ideig. A kezelőorvosa megmondja Önnek, hogy pontosan mennyi Diflam-ot vegyen be. A kezelésre adott választól függően, a kezelőorvosa az adag növelését vagy csökkentését javasolhatja.

Felnőttek részére

- a javasolt kezdő napi adag általában 100-150 mg, 2-3 részre elosztva (napi kétszer 1 vagy háromszor 1 tablettával). Enyhébb esetekben általában napi 50 mg elegendő, egyszeri bevétellel. Ne vegyen be napi 3 Diflam filmtablettánál többet!
- Menstruációs fájdalmak esetén az első tünetek jelentkezésekor napi 1-2 Diflam-ot vegyen be. Néhány napig folytassa a kezelést szükség szerint legfeljebb napi háromszor 1 tablettával. Ha a napi 3 Diflam 2-3 menstruációs ciklus alkalmával nem enyhíti kellőképpen a fájdalmait, a következő menstruáció alkalmával a kezelőorvosa napi 200 mg-ig (4 tablettáig) terjedő adagot javasolhat. Ne vegyen be többet, mint napi 200 mg.
- Migrén esetén a közeledő roham első tüneteinek jelentkezésekor vegyen be egyszer 50 mg-ot. Amennyiben az első adag bevétele után 2 órával a fájdalom nem csillapodik ki-elegendő mértékben, vegyen be még egyszer 50 mg-ot. A továbbiakban szükség esetén 4–6 óránként lehet bevenni 50 mg-ot. Ne vegyen be többet, mint napi 200 mg (napi 4 tablettával).

Serdülőkorúak: a 14 évesek vagy annál idősebbek számára általában napi 50-100 mg-os adag elegendő (napi 1, vagy két ízben 1 tablettát). A maximális napi dózis nem haladhatja meg a 150 mg-ot (napi háromszor 1 tablettát).

A Diflam – magas hatóanyag-tartalma miatt – gyermekeknek (14 éven aluliaknak) nem javallt.

Gyermek-, illetve serdülőkorban (18 év alatt) *migrén kezelésére* nem alkalmazható a Diflam.

Hogyan kell bevenni a Diflam 50 mg filmtablettát?

A Diflam-ot egészben, elegendő mennyiségű vízzel vagy egyéb folyadékkal kell bevenni, lehetőleg étkezés előtt vagy éhgyomorra. A tablettát nem szabad eltörni vagy szétrágni.

Ha az előírtnál több Diflam 50 mg filmtablettát vett be (túladagolás): ha véletlenül túl sok Diflam-ot vett be, azonnal értesítse a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy haladéktalanul jelentkezzen egy kórház sürgősségi osztályán. Lehetséges, hogy orvosi ellátásra van szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Diflam 50 mg filmtablettát: vegye be, amint eszébe jut. Ha már közel jár a következő adag bevitelének ideje, akkor a következő adagot az előírt időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott filmtabletta pótlására.

Lehetséges mellékhatások

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

Néhány ritka, vagy nagyon ritka mellékhatás, amely súlyos is lehet (az alábbi mellékhatások 10 000 betegből kevesebb, mint 1-10-nél jelentkeznek):

- szokatlan vérzés vagy bőrvérzés,
- allergiás reakciók az arc, száj, nyelv vagy torok duzzanatával, melyhez gyakran kiütés vagy viszketés társul, és amely nyelési nehézséget, alacsony vérnyomást vagy ájulást okozhat,
- nehézlégzés, mellkasi szorítás (asztma tünetei), tüdőgyulladás,
- bélgyulladás, bélszűkület,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- mellkasi fájdalom (szívroham, úgynevezett „miokardiális infarktus” tünetei),
- hirtelen jelentkező, súlyos fejfájás, émelygés, szédülés, zsibbadás, beszédképtelenség vagy a beszéd nehezítettsége, bénulás (agyvérzés, úgynevezett „sztrók” tünetei),
- tarkóköötöttség (vírusos agyhártyagyulladás tünetei),
- görcsrohamok,
- magas vérnyomás (hipertónia), szívelégtelenség,
- a bőr vörös vagy lilás elszíneződése (érgyulladás lehetséges tünetei). Bőrkiütések, hólyagok az ajkakon, szemhéjakon vagy a szájnyálkahártyán (afták). Bőrgyulladás, bőrhámlás,
- súlyos gyomorfájás, véres vagy fekete széklet. Vérhányás,
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (májgyulladásra utaló tünetek),
- véres vizelet, túlzott fehérjevizelés, a vizelet mennyiségének súlyos csökkenése (a veseműködés zavarainak tünetei),

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopenia), illetve teljes hiánya (agranulocitózis), a vérlemezkék számának csökkenése (thrombocitopénia), vérszegénység (anémia, beleértve a hemolitikus és aplasztikus anémiát).

További, gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10-ben jelentkeznek): fejfájás, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés, emésztési zavarok, hasfájás, bélgázosság, étvágytalanság, a májfunkciós paraméterek (pl. transzamináz-szintek) változása, bőrkiütés.

További ritka mellékhatások (10 000 betegből 1-10-ben jelentkeznek): aluszékonyság, gyomorfájás, a karok, lábak, kéz- és lábfejek vizenyője (ödéma).

További nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből kevesebb, mint 1-ben jelentkeznek): zavartság, depresszió, alvászavarok, rémálmok, ingerlékenység, pszichotikus reakciók, a kezek vagy lábak bizsergése vagy zsibbadása, memóriazavarok, szorongás, remegés, az íz érzés zavarai, látás-, vagy hallászavarok, székrekedés, szájfekélyek, a nyelőcső fekélyei, szívdobogás, hajhullás, bőrpír, bőrvizenyő, hólyagos bőrkiütések (fokozott napérzékenységből adódóan).

Hogyan kell a Diflam 50 mg filmtablettát tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Diflam 50 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2012. november 29-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 Diflam 50 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Goodwill Pharma Kft., Szeged.

A Diflam filmtabletta hatóanyaga, a diklofenák-kálium nem szteroid gyulladásgátló, amely fájdalom- és gyulladásgátló, továbbá lázcsillapító hatással rendelkezik. Hatásmechanizmusában a prosztaglandin bioszintézis gátlásának alapvető jelentősége van.

A Diflam filmtabletta elfogadott terápiás javallatai: az alábbiak rövid ideig tartó kezelésére:

Felnőttek:

- fájdalmas poszttraumás gyulladós állapotok (pl. rándulás);
- posztoperatív gyulladás és fájdalom (pl. fogorvosi, illetve ortopéd sebészi beavatkozást követően);
- fájdalmas és/vagy gyulladós nőgyógyászati állapotok (pl. primer dysmenorrhoea vagy adnexitis);
- migrén-roham kezelése;
- a gerinc fájdalmas szindrómái;
- lágyrész-reumatizmus.
- Adjuvánsként súlyos fájdalmas, gyulladós fül-, orr- és torokfertőzésekben, pl. pharyngotonsillitis, otitis. Az általános terápiás irányelveknek megfelelően az alapbetegségre a megfelelő kezelést kell alkalmazni. A láz önmagában nem javallat a készítmény alkalmazására.

Serdülőkorúak (14 éves vagy annál idősebb):

- fájdalmas poszttraumás gyulladós állapotok (pl. rándulás);
- fájdalmas és/vagy gyulladós nőgyógyászati állapotok (pl. primer dysmenorrhoea vagy adnexitis).

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

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás) került kiadásra. Ilyen esetben a készítmény forgalomba hozatala akkor engedélyezhető, ha az adott hatóanyag az Európai Gazdasági Térségben már legalább 10 éve a megadott indikációban széleskörű gyógyászati felhasználással rendelkezik (ez teljesül, az azonos hatóanyagú Cataflam 50 mg bevont tablettá 1997-ben kapott Magyarországon forgalomba hozatali engedélyt), és a gyógyszer terápiás értéke megfelelő irodalmi adatokkal alátámasztható, azaz szakirodalmon alapuló nem-klinikai és klinikai összefoglaló, valamint a hivatkozott szakirodalmi közlemények benyújtása követelemény.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Diflam 50 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény diklofenák káliumot tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt. Ilyen beadvány esetében a nem-klinikai és klinikai adatok megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesíthetők.

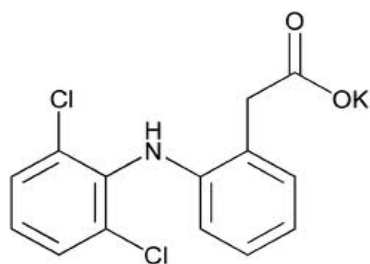
II.2 Hatóanyag

A diklofenák kálium hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): diklofenák-kálium

Kémiai név: kálium- {[2-[(2,6-diklóofenil)amino.]fenil]acetát}

Szerkezet:



A diklofenák-kálium fehér, vagy kissé sárgás higroszkópos, kristályos por. Metanolban bőségesen, vízben kevésbé oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, és polimorfát nem mutat.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes irányelveinek.

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

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban.

A minőségi követelmények megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaznak oldószer-maradványra és részecskeméret-eloszlásra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. diklofenák-káliumra vonatkozó egyedi illetve általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 irányelvvel – részletesen ismertette.

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.

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 forgalomban lévő azonos hatóanyagú készítményekhez hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végző minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált formulációk gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény – a hatóanyagon kívül – a következő összetevőket tartalmazza:

- *tablettamag*: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetilkeményítő-nátrium, povidon, kukoricakeményítő, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, magnézium-sztearát;
- *filmbevonat*: részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, talkum, szójalecitin, vörös és sárga vasoxid és xantán gumi.

A segédanyagok minősége a bevonat, a részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol) és a vasoxidok kivételével megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek. A bevonat gyártó által kialakított minőségi követelményeit mellékeltek, a részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol) minősége az Egyesült Államok gyógyszerkönyvének (USP) megfelelő. A gyógyszerkönyvekben nem szereplő vörös és sárga vasoxidok gyógyszerekben való felhasználhatóságát igazolták.

A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) mentessége - összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése 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 minőségi követelményeknek. A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A filmtabletták vörösesbarna színűek, kerek, mindkét oldalukon domborúak, az átmérő 9 mm, és Al/Al csomagolásban kerülnek forgalomba. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

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

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Diflam 50 mg filmtabletta 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 diklofenák farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, s az irodalomban megfelelően alátámasztottak. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez nem volt szükséges további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan.

A beadvány szakirodalmi összefoglalásban mutatja be a nem-klinikai adatokat. Az irodalmi hivatkozások száma 83, az 1978 – 2011 évekből. Az idézett szakirodalom releváns. A non-klinikai dokumentáció színvonalas, tartalmilag megfelelő.

Szakirodalmon alapuló farmakológiai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése által előírt követelményeknek (jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozó beadvány).

III.2 Farmakológia

A diklofenák erős, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID), állatkísérletekben kifejezett reumaellenes, gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatást mutatott. Mint az összes nem-szteroid gyulladáscsökkentő szer a diklofenák farmakodinámiás hatásai, a gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatás, az arachidonsavból prosztaglandin-szintézis ciklo-oxigenáz (COX) aktivitás általi gátlásával magyarázható. A jól ismert és gyakran idézett COX-gátláson kívül, a diklofenák számos további, a fájdalomcsillapító hatáshoz hozzájáruló molekuláris célpontját azonosították, ideértve a feszültség-függő nátriumcsatornák blokádját.

III.3 Farmakokinetika

Felszívódás: patkányokban orális adagolást követően a diklofenák felszívódása gyors (azaz 12 perc után 18 mg / kg p.o.), és majdnem teljes. A diklofenák 79%-os abszolút biológiai hozzáférhetőségéről számoltak be ennél a fajnál, ami valamivel magasabb, mint az emberben megfigyelt 60%. Szájon át történő bevétel követően a biohasznosulása Yucatan törpesertésekben gyakorlatilag teljes.

Eloszlás: a diklofenák 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. Bejut a synovialis folyadékba. A plazma csúskoncentráció elérése után a hatóanyag koncentrációja nagyobbá válik a synovialis folyadékban, mint a plazmában és hosszabb időn át nagyobb is marad.

Biotranszformáció: a diklofenák biotranszformációja részben magába foglalja az intakt molekula glukuronidizációját, de főként számos fenolos metabolitot eredményező egyszeri és többszörös hidroxilációból és metoxilációból áll, amelyet többnyire glukuronidizáció követ.

Elimináció: beadott dózis nagyobb része a vizelettel választódik ki az intakt hatóanyag és a metabolitok nagyobb részének glukuronid konjugátumai formájában, kisebb része távozik változatlanul. A fennmaradó rész metabolitok formájában az epén keresztül a széklettel eliminálódik.

III.4 Toxikológia

Az irodalom alapján rendelkezésre álló bizonyítékok a diklofenák ismert toxicitási profilját tükrözik, amely elsősorban gyomor-bélrendszeri toxicitás, hepatotoxicitás, nephrotoxicitás és szív-és érrendszeri toxicitásban manifesztálódik. A vegyület nem mutat genotoxikus aktivitást az Ames-teszttel, és inkább kemopreventív, mintsem rákkeltő tulajdonságokkal rendelkezik. A prosztaglandin-szintézis gátlásának az ovulációra és a beágyazódásra kifejtett hatását szintén tükrözi a szakirodalom. A készítmény teratogén patkány embriókra, ami elsősorban szív és idegrendszeri elváltozásokban, valamint a posztnatális idegrendszeri fejlődés károsodásában mutatkozott.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést. A diklofenák-kálium hatóanyag tartalmú készítmények több mint 18 éve vannak világszerte forgalomban, a környezetre gyakorolt hatásuk jól ismert. Jelen készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítményekkel azonos felhasználásra szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás, az adott esetben teljesül. A hatóanyag jól ismert, ezért újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség. A benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

Nem-klinikai szempontból nincs akadálya a forgalomba hozatali engedély kiadásának.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A diklofenák klinikai hatékonysága, biztonságossága jól ismert, jól dokumentált, újabb klinikai vizsgálat elvégzése nem szükséges, a szakirodalmi összefoglaláson alapuló klinikai dokumentáció megfelelő, és megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése által előírt követelményeknek (jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás).

A klinikai dokumentáció 205, 1977 és 2011 között megjelent szakirodalmi adatot dolgozott fel. A szakirodalmak relevánsak.

IV.2 Farmakokinetika

Noha a dokumentáció nem adott referens készítménnyel való bioegyenértékűségre, hanem jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozik, az irodalmi hivatkozásokon túl a beadvány része két saját összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat. Ezek bizonyítják, hogy a készítmény nem tér el jelentősen a legtöbb forgalomban lévő hasonló hatóanyagú gyógyszertől.

A hatóanyag farmakokinetikai jellemzése igen részletes és megfelelő.

Felszívódás: a diklofenák gyorsan és teljes mértékben felszívódik a Diflam filmtablettából. Az abszorpció a bevételt követően azonnal megkezdődik. Egy 50 mg-os filmtabletta bevételét követő 20-60 perc múlva az átlagos plazma-csúcskoncentráció 3,8 $\mu\text{mol/l}$. A táplálkozás közbeni bevétel nem befolyásolja a felszívódott diklofenák mennyiségét, bár a felszívódás folyamata esetleg kissé később kezdődik és elhúzódóbb lehet. A felszívódott mennyiség lineáris kapcsolatban van a bevett adag nagyságával. A hatóanyagnak mintegy fele a májon való első áthaladáskor metabolizálódik ("first-pass effektus"), ezért a koncentrációgörbe alatti terület (AUC) egy adott per os illetve rectalis adag után csak fele akkora, mint azonos mennyiség parenteralis adagolása esetén.

Eloszlás: a diklofenák 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz (99,4%). A látszólagos megoszlási térfogat 0,12-0,17 l/ttkg. Bejut a synovialis folyadékba, ahol a maximális koncentráció a plazma csúcskoncentráció elérése után 2-4 órával alakul ki. A synovialis folyadékból a látszólagos eliminációs felezési idő 3-6 óra. A plazma csúcskoncentráció elérése után 2 órával a hatóanyag koncentrációja nagyobbá válik a synovialis folyadékban, mint a plazmában és mintegy 12 órán át nagyobb is marad.

Biotranszformáció: a diklofenák biotranszformációja részben magába foglalja az intakt molekula glukuronidizációját, de főként számos fenolos metabolitot (3-hidroxi-, 4-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4,5-dihidroxi- és 3-hidroxi-4-metoxi-diklofenák) eredményező egyszeri és többszörös hidroxilációból és metoxilációból áll, amelyet többnyire glukuronidizáció követ. A fenti fenolos jellegű metabolitok közül kettő biológiailag aktív, de sokkal kisebb mértékben, mint a diklofenák.

Elimináció: a diklofenák teljes szisztémás plazma-clearance értéke 263 ± 56 ml/perc (átlagérték \pm SD). A terminális felezési ideje a plazmában 1-2 óra. Négy metabolitnak (köztük a két biológiailag aktív metabolitnak) szintén rövid, 1-3 órás plazma felezési ideje van. Egy metabolit, a 3-hidroxi-4-metoxi-diklofenák plazma felezési ideje azonban sokkal hosszabb. Ugyanakkor ez a metabolit gyakorlatilag inaktív. A beadott dózisonak mintegy 60%-a a vizelettel választódik ki az intakt hatóanyag és a metabolitok nagyobb részének glukuronid konjugátumai formájában, és kevesebb, mint 1%-a távozik változatlanul. A fennmaradó rész metabolitok formájában az epén keresztül a széklettel eliminálódik.

A farmakokinetikai tulajdonságok nem változnak ismételt adagolás során. Az ajánlott dózistartományon belül nem észleltek akkumulációt.

A gyógyszer felszívódásában, metabolizmusában és kiválasztódásában nem figyeltek meg releváns életkorfüggő különbségeket.

Vesekárosodás esetén a szokásos adagolási rend szerinti gyógyszeresedés során nem következik be az intakt hatóanyag akkumulációja. Kisebb, mint 10 ml/perc kreatinin clearance esetén a hidroxilezett metabolitok elméleti steady-state plazmaszintjei mintegy négyszer magasabbak, mint egészséges egyének esetében. A metabolitok azonban végül az epével kiürülnek.

Májfunkció-elégtelenségben (krónikus hepatitis, nem dekompenzált cirrhosis) a diklofenák kinetikájában és metabolizmusában nem figyeltek meg klinikailag releváns változást.

IV.3 Farmakodinámia

A beadvány új farmakodinámiás vizsgálatot nem tartalmazott, ez jól megalapozott terápiás alkalmazásra való hivatkozás esetében nem követelmény.

A hatóanyag farmakodinámiás jellemzése megfelelő.

Közzétett irodalom alapján a diklofenák befolyásolja a lítium, digoxin, ciprofloxacin és az amoxicillin farmakokinetikáját. Továbbá a diklofenák rendelkezik azzal a potenciállal, hogy befolyásolja a methothrexat eliminációját, és elméletileg befolyásolhatja antihipertenzívumok vérnyomást csökkentő hatását, valamint trombocita gátló szerek antiaggregáns hatását. Másrészt, ismert, hogy a diklofenák farmakokinetikáját a ciklosporin, kolesztipol, cholestiramine, vorikonazol, misoprostol, szukralfát, és az acetilszalicilsav befolyásolják és a paracetamol is várhatóan növeli a gyógyszer átmeneti aggregációt gátló hatását. Ezekkel a kölcsönhatásokkal számolni kell a diklofenák és e szerek együttes alkalmazásakor.

IV.4 Klinikai hatásosság

A hatóanyag hatékonysága jól ismert.

A klinikai dokumentáció összességében színvonalas, a hivatkozott klinikai vizsgálatok szinte mindegyike randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálat. A kérelmezett indikációkat az adatok megfelelően alátámasztják felnőttek esetében. Az indikációs kör megfelel a Magyarországon forgalomban lévő más, hasonló diklofenák-készítményekének.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonságossága jól ismert.

A biztonságosságra vonatkozó fejezet irodalmi összefoglalója elfogadható, egyaránt tárgyal publikált és forgalomba hozatal utáni adatokat.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Tekintettel arra, hogy a Diflam 50 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelemnek jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás, nem szükséges megismételni az emberen végzett klinikai vizsgálatokat. A benyújtott irodalmi összefoglalók megfeleltek.

Klinikai szempontból nem merült fel kétség a forgalomba hozatali engedély kiadásával kapcsolatban.

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

A beadvány a diklofenák-kálium (nem szteroid gyulladásgátló) készítménynek a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati alkalmazására hivatkozó, elsősorban irodalmi adatokat tartalmazó készítménye. A kért javallatok az alábbi állapotok rövidtávú kezelésére vonatkoznak:

- *Felnőttek:*
 - fájdalmas, gyulladásos izom-, ínsérülések (pl. rándulás, húzódások),
 - műtétet követő gyulladás és fájdalom,
 - fájdalmas, gyulladásos nőgyógyászati állapotok, beleértve a menstruációs fájdalmakat,
 - A gerinc fájdalmas szindrómái, fájdalmas nyak-hát szindróma, teniszkönyök és a lágyrész-reumatizmus egyéb formái,
 - súlyos, fájdalmas, gyulladásos fül-, orr- és torokfertőzésekben az alapbetegség kezelésének kiegészítésére,
 - migrénes rohamokban a fejfájás csökkentésére, valamint a kísérő tünetek (pl. émelygés, hányás) enyhítésére.
- *14 éves vagy annál idősebb serdülőkorúak:*
 - fájdalmas, gyulladásos izom-, ínsérülések (pl. rándulás, húzódások),
 - fájdalmas, gyulladásos nőgyógyászati állapotok, beleértve a menstruációs fájdalmakat.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek és tudományosan alátámasztott. A benyújtó megfelelő, átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a diklofenák nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges, nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A diklofenákra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A készítmény minősége megfelelő.

A benyújtott adatok értékelése alapján a haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Diflam 50mg filmtabletta készítmény alkalmazása az elfogadott indikációs körnek megfelelően javasolt.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

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

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó beadványban szereplő hatóanyag több mint 30 éve forgalomban van, 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 és a hatóanyag „európai születésnapjának” megjelölésével. Ez elfogadható.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosbiológiai, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a már forgalomban lévő, azonos hatóanyagú és hasonló gyógyszerformájú készítményekével.

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: