



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Dixol Forte **szájnyálkahártyán alkalmazott spray**

(diklofenák)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH

Kelt: 2014. augusztus 19.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	6
I. Bevezetés	7
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	8
II.2 Hatóanyag.....	8
II.3 Gyógyszerkészítmény	9
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	10
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	11
III.2 Farmakológia.....	11
III.3 Farmakokinetika	11
III.4 Toxikológia.....	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	12
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	12
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	13
IV.2 Farmakokinetika	13
IV.3 Farmakodinámia	13
IV.4 Klinikai hatásosság.....	14
IV.5 Klinikai biztonságosság	14
IV.6 Farmakovigilancia	14
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	15
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
Összefoglalás	16
Osztályozás	16
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	18
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 Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray 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 CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Ausztria.

A készítmény hatóanyaga a diklofenák, 1 ml szájnyálkahártyán alkalmazott spray 1,48 mg diklofenákot, egy adag permet (0,2 ml) 0,3 mg diklofenákot tartalmaz.

Egyéb összetevők: kolin-klorid, nem kristályosodó szorbit szirup, nátrium-benzoát, dinátrium-edetát, aceszulfám-kálium, etanol 96%, őszibarack aroma, borsosmentaolaj, Ponceau 4R (E124), nátrium-hidroxid és tisztított víz.

Tiszta vagy kissé opálos, vöröses-narancs színű, jellegzetes mentol- és őszibarack ízű oldat. 15 ml oldat adagolópumpával és védőkupakkal ellátott III-as típusú, átlátszó, barna üvegben. egy üveg dobozban.

A diklofenák a Dixol Forte spray hatóanyaga egy nem-szteroid gyulladásgátló (orvosi szaknyelvi rövidítéssel NSAID). Helyileg, pl. szájnyálkahártyán alkalmazott spray formájában alkalmazva fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatású.

A Dixol Forte spray felnőttek számára javallt a száj és a garat gyulladásának tüneti kezelésére, fájdalmának csillapítására (pl. fogíny-, szájnyálkahártya-, ill. garatgyulladás, azaz gingivitisz, sztomatitisz, faringitisz esetén), valamint a hagyományos fogászati kezelések vagy foghúzás után.

A Dixol Forte spray gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek nem javallott, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat a gyógyszer hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozólag ezekben a korcsoportokban.

Tudnivalók a Dixol Forte spray alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dixol Forte sprayt,

- aki allergiás a diklofenákra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- a többi, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőhöz hasonlóan, akinél acetilszalicilsav vagy más nem-szteroid gyulladáscsökkentő bevitelét követően asztma, csalánkiütés vagy akut rinitisz (nátha, orr nyálkahártyájának gyulladása) jelentkezett;
- a terhesség harmadik harmadában.

További figyelmeztetések és óvintézkedések

A kezelés legfeljebb 7 napig folytatható. Haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha tünetei 7 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak!

A gyógyszer használata allergizáló hatású lehet. Ez esetben a kezelést fel kell függeszteni, és más terápiát kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a gyógyszer hatékony és biztonságos alkalmazására, így a készítmény adása nem javasolt ezekben a korcsoportokban.

Egyéb gyógyszerek és a Dixol Forte spray

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett/alkalmazott, valamint szedni/alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, ugyanis gyógyszerkölcsonhatással kapcsolatos vizsgálatokat sem ezzel, sem más, szájüregben alkalmazott diklofenák-tartalmú készítménnyel nem végeztek.

Terhesség és szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a terhesség első két harmadában és szoptatás alatt csak nagyon indokolt esetben, kizárólag orvosi felügyelet mellett alkalmazható.

A terhesség harmadik harmadában nem alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dixol Forte spray a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket nem befolyásolja.

A Dixol Forte spray nátrium-benzoátot tartalmaz, ami esetleg a későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhat.

Hogyan kell alkalmazni a Dixol Forte sprayt

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek: naponta 2-3-szor 2 bepermetezés. A sprayt fájdalomcsillapítás és gyulladáscsökkentés céljából közvetlenül az érintett helyre, a szájüregbe vagy a torokba kell permetezni.

Egy adag permet 0,2 ml, ami 0,3 mg hatóanyagot tartalmaz.

Amennyiben a tünetek 7 napi kezelés után sem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, fel kell keresni a kezelőorvost.

Gyermekek és serdülők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a gyógyszer hatékony és biztonságos alkalmazására, így a készítmény adása nem javasolt ezekben a korcsoportokban.

Mi történik, ha valaki az előírtnál több Dixol Forte sprayt alkalmazott

A szájnyalkahártyán alkalmazott spray egyetlen adagjának véletlenszerű lenyelése veszélytelen. Túladagolást a készítménnyel eddig nem jelentettek.

Mi történik, ha valaki elfelejtette alkalmazni a Dixol Forte sprayt

Ne alkalmazzon kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására, hanem amint eszébe jut, alkalmazza!

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így A Dixol Forte spray is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10 kezelt beteg közül kevesebb, mint egynél, de 100 kezelt beteg közül több mint egynél fordul elő) mellékhatások: köhögés, orrdugulás, hasi fájdalom, emésztési zavar, torokfájás, égő érzés a torokban, szájnyalkahártya irritáció.

Nem gyakori (100 kezelt beteg közül kevesebb, mint egynél, de 1 000 kezelt beteg közül több mint egynél fordul elő) mellékhatások: szédülés, látászavar, alacsony vérnyomás, émelygés, hányás, hasmenés, bőrkiütés.

A készítmény tartós használata nagyon ritkán érzékenységet okozhat, ami általában a szájnyalkahártya többnyire enyhe irritációjában és köhögés formájában nyilvánul meg. Ez esetben a kezelést fel kell függeszteni, és más terápiát kell alkalmazni.

Hogyan kell a Dixol Forte sprayt tárolni

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. május 27-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray 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 CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Ausztria.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 6.§ és az I.sz. melléklet 2. rész 7. pontja alapján (nemzeti eljárás, családbővítési kérelem, önálló, teljes, vegyes beadvány ismert hatóanyaggal) került kiadásra.

A családbővítési kérelem referencia-készítménye a Dixol 0,74 mg/ml toroköblítő/szájöblítő (most szájnyálkahártyán alkalmazott oldat), amely készítmény Magyarországon 2009 óta van forgalomban.

A nemzeti családbővítési kérelemben megjelölt referens készítmény és az engedélyezendő készítmény forgalomba hozatali engedély jogosultja azonos.

A készítmény hatóanyaga a diklofenák.

A most benyújtott készítmény hatóanyagtartalma kétszerese a referens készítmény hatóanyag-tartalmának. Az új (szájnyálkahártyán alkalmazott spray) pontosan adagolható, míg a régi gyógyszerforma (toroköblítő/szájöblítő) esetén a hatóanyag pontos napi dózisa nehezen kalkulálható.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a referens készítmény javallataival: felnőttek számára a száj és a garat gyulladásának tüneti kezelésére, fájdalmának csillapítására (pl. gingivitis, stomatitis, pharyngitis), valamint a hagyományos fogászati kezelések után vagy foghúzás után.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray gyógyszerkészítmény diklofenákot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja a „jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás”, egyben gyógyszer-család-bővítés, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

II.2 Hatóanyag

A diklofenák 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): diclofenac free acid

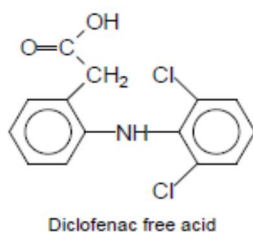
Kémiai név: 2-[(2,6-diklórfenil)amino]fenil]ecetsav

Szerkezet:

Molecular Formula: $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$

Molecular weight : 296.13

Structural Formula:



A diklofenák fehér vagy halványsárga, higroszkópos, kristályos por, vízben kevéssé oldódik, metanolban oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

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 (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), csak a kálium- és nátriumsója rendelkezik egyedi cikkellyel), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: azonosítás, pH, oldat külleme (színe és tisztasága), egyenkénti szennyezők, összes szennyező, nehézfémek, tartalom, szárítási veszteség, izzítási maradék, klorid, idegen anyagok és maradék oldószer.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – 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 készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a már forgalomban lévő Dixol szájnyálkahártyán alkalmazott oldathoz hasonló készítmény kifejlesztése volt, kétszeres hatóanyag-tartalommal. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását megfelelően dokumentálták.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: kolin-klorid, nem kristályosodó szorbit szirup, nátrium-benzoát, dinátrium-edetát, aceszulfám-kálium, etanol 96%, őszibarack-aroma, borsosmentaolaj, Ponceau 4R (E124), nátrium-hidroxid és tisztított víz.

A segédanyagok minősége (kivéve a kolin-kloridot, az aromát és a színezéket) megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. Az őszibarack-aromára a készítménygyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, a kolin-klorid minősége pedig megfelel az Amerikai Gyógyszerkönyv (USP) előírásainak. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelő-betegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A készítmény külleme: tiszta vagy kissé opálos vöröses-narancs színű, jellegzetes mentol- és őszibarack-ízű oldat.

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 készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. vonatkozó gyógyszerforma-cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

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

A gyógyszer csomagolása: 15 ml oldat adagolópumpával ellátott III-as típusú, átlátszó, barna üvegben. Dobozonként egy üveg.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a vonatkozó útmutatóknak 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 Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú 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 engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kérelem jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás.

A beadvány szakirodalmi adatok és új nem-klinikai vizsgálati eredmények értékelése alapján összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmi közleményeken és nem-klinikai vizsgálati eredményeken alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 6.§ és az I.sz. melléklet 2. rész 7. pontja által előírt követelményeknek.

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (biológus) állította össze. A nem-klinikai hivatkozott közlemények száma (30) és azok megjelenési ideje (2011-ig bezárólag) elfogadható.

A diklofenák farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek per os, iv., im. és dermális kezelést alkalmazva különböző állatfajokon. A készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez a szájnyálkahártyán történő expozíciót vizsgáló további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére volt szükség.

III.2 Farmakológia

A diklofenák nem-szteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító, amely a prosztaglandin-szintézis gátlása révén hatásos a különböző állatkísérletes modellekben (pl. karragén indukált talp ödéma teszt patkányon). A hatóanyag fájdalomcsökkentő hatása azonos az indometacin analgetikus hatásával, de a pirazon-származékoknál, ill. egyéb, gyakran alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentő vegyületeknél hatékonyabban csökkenti a fájdalmat.

III.3 Farmakokinetika

A diklofenák felszívódása, metabolizmusa és eliminációja a különböző kísérleti állatokban jól ismert. Szájon át alkalmazva a hatóanyag gyorsan felszívódik, a maximális szérumszintet két órán belül éri el. Dermális expozíció esetében a hatóanyag szisztémás koncentrációja alacsony (az alkalmazott dózis kb. 5 %-a). A diklofenák a májban metabolizálódik, az aromás hidroxiláció és konjugációs folyamatok révén keletkező metabolitok az epével és a vizelettel ürülnek. A diklofenák és metabolitjai egészben és patkányban átjutnak a placentán.

A Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray-re vonatkozóan új kinetikai vizsgálat eredménye került benyújtásra. A készítmény szájnyálkahártyán történő expozícióját tanulmányozó nem-klinikai vizsgálat szerint a diklofenák gyorsan és hatékonyan penetrál a környező szövetekbe, ahol néhány órán át a terápiás hatáshoz szükséges koncentrációban mutatható ki.

III.4 Toxikológia

A diklofenák topikális (dermális) expozíciójára vonatkozó ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok szerint a kísérleti állatokban nem mutattak ki szisztémás toxicitásra utaló jeleket. A hatóanyag nem genotoxikus, nem karcinogén, ill. nem károsítja a reprodukciós képességeket lokális alkalmazás esetében.

A Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray-re vonatkozóan új toxikológiai vizsgálat eredménye került benyújtásra. A készítménnyel végzett lokális tolerancia-vizsgálat szerint a készítmény nem okoz nyálkahártya-irritációt.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezet-terhelési kockázatbecslést, amely megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00).

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

A benyújtott szakirodalmi közlemények és nem-klinikai vizsgálatok a diklofenák farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A referens készítmény – amelyhez képest ez a beadvány gyógyszeres család-bővítésnek minősül – a Dixol 0,74 mg/ml toroköblítő/szájöblítő (most szájnyálkahártyán alkalmazott oldat).

A Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A kérelem alapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt.

A beadvány szakirodalmi adatok és új klinikai vizsgálati eredmények értékelése alapján összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmi közleményeken és a kérelmező által szponzorált klinikai vizsgálati eredményeken alapuló klinikai értékelés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 6.§ és az I.sz. melléklet 2. rész 7. pontja által előírt követelményeknek.

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (orvos, PhD) készítette, a hivatkozott közlemények száma (46) és azok megjelenési ideje (2009-ig bezárólag) elfogadható.

A diklofenák humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, elsősorban per os, iv., im. és dermális kezelést alkalmazva. A készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez a szájnyálkahártyán történő expozíciót vizsgáló további klinikai vizsgálatok elvégzésére szükség volt.

IV.2 Farmakokinetika

A diklofenák helyi alkalmazás esetén felszívódik a nyálkahártyáról. A szájüreg és a garat nyálkahártyában mért szöveti koncentráció eléri a terápiás szintet az alkalmazást követően néhány órán keresztül.

Egészséges önkéntesekben a szájnyálkahártyán alkalmazott diklofenák-oldattal (0.74 mg/ml) nyert adatok szerint a $21,5 \pm 5,4$ mg/ml C_{max} koncentráció gyorsan ($0,7 \pm 0,5$ h) alakult ki, és a diklofenák eliminációja is gyors volt $1,64 \pm 0,9$ óra felezési idővel.

A hatóanyag szájnyálkahártyáról való csekély felszívódása miatt csak korlátozott mértékű szisztémás hatás várható. A plazmában a diklofenák fehérjekötődése nagymértékű (99,7%), főleg az albuminhoz kötődik.

A diklofenák metabolizációs mechanizmusa és eliminációs kinetikája lokális alkalmazás után nem különbözik a szisztémás alkalmazás során megfigyeltektől. A diklofenák jelentős metabolizmus után a vizelettel és az epével választódik ki glukuronid- és szulfát-konjugátumok formájában.

IV.3 Farmakodinámia

A diklofenák a nem-szteroid gyulladáscsökkentő vegyületek közé tartozik, szisztémásan adva láz- és fájdalomcsillapító, valamint gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik. Hatását a

prostaglandin szintézis gátlása révén fejt ki. A diklofenák analgetikus és gyulladáscsökkentő hatása igazolt lokális alkalmazás esetében is.

IV.4 Klinikai hatásosság

Két összehasonlító klinikai vizsgálatban igazolták a Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray hatékonyságát felnőtteken. A benyújtott klinikai vizsgálatok szerint a diklofenák hatóanyag-tartalmú spray ugyanolyan hatékonyan csillapította a fájdalmat garatgyulladás és fogágy-gyulladás kezelésében, mint a 0,25% flurbiprofen hatóanyag tartalmú spray.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását a klinikai vizsgálati adatok és a forgalomba hozatal utáni adatok egyaránt alátámasztják.

A mellékhatások általában enyhék és átmenetiek. A nem-szteroid gyulladásgátló hatóanyagokra jellemző gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága jóval kisebb, mint amely jellemző az orális készítmények esetében. Szájnyálkahártya-irritáció és köhögés tartós alkalmazás esetén előfordulhat.

IV.6 Farmakovigilancia

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia Rendszer Leírás megfelel a Eudralex Vol 9A kötetben foglalt követelményeknek.

Kockázatkezelési Terv

Nem szükséges Kockázatkezelési Terv benyújtása a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozással engedélyezett készítmény esetében.

A diklofenák évtizedek óta forgalomban lévő készítmény, hatásossága és biztonságossága jól megalapozott, biztonsági aggály nem merült fel a referencia termékkel kapcsolatban, kiegészítő kockázat csökkentő tevékenységre nincsen szükség. A kérelmező által benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlások elegendőek a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához.

A kérelmező rutin farmakovigilancia-tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilációjáról szóló 15/2012. (VIII.22.)

EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek a több évtizedes gyógyászati felhasználásnak köszönhetően. A kérelmező által szponzorált klinikai vizsgálatok és szakirodalmi közlemények igazolják a diklofenák hatásosságát és biztonságosságát.

A Dixol Forte szájnyálkahártyán alkalmazott spray készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

Összefoglalás

A beadvány a diklofenák szájnyalkahártyán alkalmazott készítménye. Hatóanyagtartalma kétszerese a már forgalomban lévő Dixol 0,74 mg/ml toroköblítő/szájöblítő készítménynek (most szájnyalkahártyán alkalmazott oldat), amely Magyarországon 2009 óta van forgalomban.

A kért javallat (megegyezik a már forgalomban lévőével): felnőttek számára a száj és a garat gyulladásának tüneti kezelésére, fájdalmának csillapítására (pl. gingivitis, stomatitis, pharyngitis), valamint a hagyományos fogászati kezeléseket után vagy foghúzás után.

A beadvány jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt, amit saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatokkal egészítettek ki.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer

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: