



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Raloxibone

60 mg filmtabletta

(raloxifen-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Patent Kft.

Kelt: 2014. január 15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	12
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	14
IV.2.2. A bioegyenértékűségi vizsgálat	15
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság	15
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	16
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	17
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	17
V.2 Alkalmazási előírás	18
V.3 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 Raloxibone 60 mg filmtabletta gyógyszer-készítményre 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 Pharma Patent Kft.

A készítmény hatóanyaga a raloxifen-hidroklorid. Minden filmtabletta 60 mg raloxifen-hidrokloridot tartalmaz, amely 56 mg raloxifennek felel meg.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: karboximetilkenyítő-nátrium (Primogel), citromsav-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát, Poloxamer 407, magnézium-sztearát
- filmbevonat: titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, hipromellóz, makrogol 4000.

Fehér, ovális filmtabletta PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

A raloxifen a menopauzában kialakuló csonttrikulás megelőzésére és kezelésére alkalmazható. A Raloxibone 60 mg filmtabletta a menopauzát követő csonttrikulásban szenvedő nőknél csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörések kialakulásának kockázatát csökkentő hatását nem bizonyították.

A raloxifen az úgynevezett szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok csoportjába (SERM) tartozik, nem hormonkészítmény. Amikor egy nő eléri a „változó kort” (menopauzát), az ösztrogén nevű női nemi hormon szintje csökken a szervezetében. A Raloxibone 60 mg filmtabletta a menopauzát követően utánozza az ösztrogén néhány hasznos hatását.

A csonttrikulás következtében a csontok elvékonyodnak és törékennyé válnak – ez a betegség különösen a menopauza után gyakori a nőknél. Kezdetben lehet tünetmentes, de hajlamosít csont-, különösen csigolya-, csípőtáji- és csuklótörésekre, okozhat hátfájást, a testmagasság csökkenését és hajlott gerincet.

Tudnivalók a Raloxibone 60 mg filmtabletta szedése előtt

Ne szedje a Raloxibone 60 mg filmtablettát

- akit a lábában (mélyvénás trombózis), a tüdejében (tüdőembólia) vagy a szemében (retina-[ideghártya-] véna trombózis) kialakult vérrög miatt kezelnek vagy kezeltek korábban ;
- aki allergiás (túlérzékeny) raloxifenre vagy a gyógyszeranyag összetevőjére ;
- akinél még fennáll annak a lehetősége, hogy teherbe essen, ugyanis a Raloxibone 60 mg filmtabletta árthat a magzatnak ;
- aki májbetegségben (a májbetegség példái közé tartozik a májzsugorodás/cirrózis, enyhe májkárosodás vagy epe pangással járó sárgaság) szenved ;
- akinek súlyos vesebetegsége van ;

- akinek ismeretlen eredetű hüvelyi vérzése van. Ebben az esetben keresse fel kezelőorvosát ;
- akinek aktív rosszindulatú méhdaganata van, mivel ilyen betegség esetében nincs elegendő tapasztalat a raloxifen-kezeléssel kapcsolatban.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Raloxibone 60 mg filmtabletta szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától,

- aki mozgásában korlátozott bizonyos ideig pl. tolószékhöz kötött, kórházban van, vagy ágynyugalomra van szüksége műtétet vagy váratlan betegséget követően, mert ilyenkor fokozottan fennáll a vérrögképződés (mélyvénás trombózis, tüdőembólia vagy retina-[ideghártya-] véna trombózis) veszélye;
- akinek korábban agyérbetegsége (pl. szélütése) volt vagy kezelőorvosa korábban arról tájékoztatta, hogy fokozott az ilyen betegség kockázata;
- akinek májbetegsége van;
- akinek rosszindulatú emlődaganata van, mivel ilyen betegség esetében nincs elegendő tapasztalat a raloxifen-kezeléssel kapcsolatban;
- aki szájon át történő ösztrogénkezelésben részesül.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta szedése alatt hüvelyi vérzés jelentkezése nem várható. Aki a terápia ideje alatt ilyen tünetet észlel, jelentkezzen kezelőorvosánál.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta nem befolyásolja a menopauzát követő tüneteket, pl. a hőhullámokat.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta csökkenti az összkoleszterinszintet és a (káros) LDL-koleszterint. A trigliceridek és a (nem káros/védő) HDL-koleszterin szintjét nem befolyásolja. Akinél a múltban ösztrogén szedése idején kifejezett trigliceridszint-emelkedést észleltek, tudassa ezt kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni a Raloxibone 60 mg filmtablettát.

Egyéb gyógyszerek és a Raloxibone 60 mg filmtabletta

A digitális-készítményt vagy warfarin tartalmú véralvadásgátlót szedők esetében előfordulhat, hogy kezelőorvosuk megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek az adagolását, amikor megkezdí a Raloxibone tablettá alkalmazását.

A kolesztiramin, melyet elsősorban vérzsírcsökkentő gyógyszerként alkalmaznak, csökkentheti a Raloxibone 60 mg filmtabletta hatását, ezért aki ilyen készítményt szed, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Raloxibone 60 mg filmtabletta csak a menopauzát követően szedhető, fogamzóképes nők esetében alkalmazása ellenjavallt. A raloxifen a terhesség során alkalmazva magzati károsodást okozhat.

Szoptatás ideje alatt sem szedhető a Raloxibone 60 mg filmtabletta, mivel a hatóanyag kiválasztódhat az anyatejben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Raloxibone 60 mg filmtabletta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta laktózt tartalmaz.

Akit kezelőorvosa korábban figyelmeztetett, hogy tejcukorra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Raloxibone 60 mg filmtablettát

A javasolt adag napi 1 tabletta, napszaktól függetlenül, de célszerű mindig azonos napszakban alkalmazni. A készítmény szedhető éhgyomorra vagy étkezéssel együtt is.

A tablettát szájon át kell bevenni, egészben lenyelni, szükség esetén egy pohár vízzel. Nem szabad szétörtni vagy elporítani bevétel előtt. A szétört vagy porított tabletta rosszízű lehet, valamint így valószínűleg nem a megfelelő adag kerül a szervezetbe.

A kezelőorvos határozza meg, hogy mennyi ideig szükséges a Raloxibone 60 mg filmtabletta-kezelés, valamint javasolhatja kiegészítő kalcium- és D-vitamin szedését.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Raloxibone 60 mg filmtablettát vett be

Értesítse erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Aki az előírtnál több Raloxibone 60 mg filmtablettát vett be, lábikragörcsöt és szédülést tapasztalhat.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Raloxibone 60 mg filmtablettát

Vegyen be egy tablettát amint eszébe jutott, majd ezt követően a gyógyszer szedését a korábbi módon folytassa. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Raloxibone 60 mg filmtabletta szedése?

Fontos, hogy a Raloxibone szedését mindaddig folytassák, amíg a kezelőorvos felírja azt. A Raloxibone csak abban az esetben tudja kezelni vagy megelőzni a csonttrikulást, ha folyamatosan szedik a tablettákat.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Raloxibone filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A raloxifen (a filmtabletta hatóanyaga) szedésekor észlelt mellékhatások többsége enyhe volt.

A leggyakoribb mellékhatások (10 beteg közül több mint egyet érintenek):

- hőhullámok (értágulat),

- influenzás / influenza-szerű tünetek,
- emésztőrendszeri tünetek, mint hányinger, hányás, hasi fájdalom és emésztési zavarok,
- vérnyomás-emelkedés.

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1-10-et érintenek):

- fejfájás, beleértve a migrént is,
- lábikragörcsök,
- kezek, lábak és alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma),
- epekövek,
- bőrkíütés,
- enyhe emlőpanaszok, mint fájdalom, emlőmegnagyobbzás és érzékenység.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1-10-et érintenek):

- vérrögök képződésének fokozott kockázata az alsó végtagokban (mélyvénás trombózis),
- vérrögök képződésének fokozott kockázata a tüdőben (tüdőembólia),
- vérrögök képződésének fokozott kockázata a szemben (a szem ideghártya vénájának trombózisa),
- a véna körüli bőr vörös és fájdalmas (felületes vénák trombózisa),
- vérrög egy agyi verőérben (pl. szélütés), beleértve a halálos kimenetelű szélütés fokozott kockázatát is,
- a vérlemezkek számának csökkenése a vérben.

Ritkán a májenzimek vérszintje emelkedhet a Raloxibone 60 mg filmtabletta-kezelés ideje alatt.

Hogyan kell a Raloxibone 60 mg filmtablettát tárolni

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Raloxibone 60 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. december 10-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról* szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Raloxibone 60 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja Pharma Patent Kft., Szentendre.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Raloxibone 60 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az Evista 60 mg film-coated tablets (Daiichi Sankyo Europe GmbH), mely Magyarországon Evista 60 mg filmtabletta néven van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a raloxifen-hidroklorid.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta postmenopausalis osteoporosis megelőzésére és kezelésére javallott.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Raloxibone 60 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény raloxifen-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény az 1998-ban centralizált eljárás során engedélyezett Evista (Daiichi Sankyo) filmtabletta.

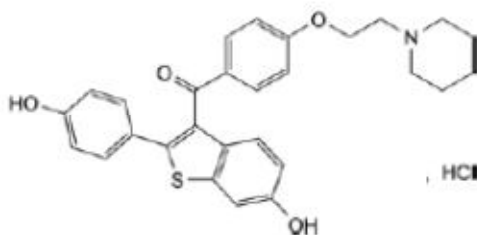
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): raloxifen-hidroklorid

Kémiai név: [[6-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil] metanon]–hidroklorid

Szerkezet:



A raloxifen-hidroklorid hatóanyag csaknem fehér vagy halványsárga por, vízben és acetonban alig oldódik, vagy gyakorlatilag nem oldódik; etanolban (96 %V/V) kevésbé oldódik. A hatóanyag esetleges különböző polimorf módosulataira nincs utalás az irodalomban, ennek ellenére a gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos módosulat keletkezik.

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 hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradékokra és részecskeméret eloszlásra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. raloxifen-hidrokloridra vonatkozó és általános cikkelyével, valamint a Nemzetközi Harmonizálási 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 (GMP) való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, citromsav-monohidrát, Poloxamer 407, karboximetilkeményítő-nátrium (Primogel), mikrokristályos cellulóz és kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát. A filmbevonat makrogol 4000-t, titán-dioxidot, hipromellózt és laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A Raloxibone fehér, ellipszis alakú filmbevonatú tablettá.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától — összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens gyógyszerrel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

A filmtabletták csomagolása: átlátszó PVC/PE/PVDC//Al buborékcsomagolás és doboz.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt, amennyiben a készítményt a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolják.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Raloxibone 60 mg filmtabletták 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 engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kérelem alapja: hivatkozó, generikus. Ilyen esetben a saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatokat a bioegyenértékűség igazolása helyettesíti.

A raloxifen farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Mint szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM), a raloxifen szelektív agonista vagy antagonistá hatású az ösztrogénérzékeny szövetekben. Míg a csontokon, és bizonyos mértékben a koleszterin-anyagcsere vonatkozásában (csökkenti az össz- és LDL-koleszterinszintet) agonistaként hat, addig a hypothalamusban, az uterusban és az emlőszövetben antagonistá hatású.

III.3 Farmakokinetika

A raloxifen gyorsan felszívódik. A preszisztémás glukuronidáció kifejezett. A raloxifen abszolút biohasznosulása csekély. A raloxifen és a glukuronid metabolitok enterohepatikus körforgalma és az egymás közötti szisztémás átalakulás határozza meg a maximális plazmakoncentráció elérésének idejét és a biohasznosulást.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a raloxifen farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Raloxibone 60 mg filmtabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Raloxibone 60 mg filmtabletta a postmenopausalis osteoporosis megelőzésére és kezelésére javasolt.

A kérelem alapja: hivatkozó, generikus. A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott, így – ezen kívül – saját klinikai vizsgálati adatokat nem tartalmaz.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Szájon át történő alkalmazás esetén a raloxifen gyorsan felszívódik. A dózis mintegy 60%-a felszívódik. A preszisztémás glukuronidáció kifejezett. A raloxifen abszolút biohasznosulása 2%. A raloxifen és a glukuronid metabolitok enterohepatikus körforgalma és az egymás közötti szisztémás átalakulás határozza meg a maximális plazmakoncentráció elérésének idejét és a biohasznosulást.

A szövetekben a raloxifen kiterjedten eloszlik. Az eloszlás mértéke nem dózisfüggő. A raloxifen jelentős mértékben (98-99%) kötődik a plazmafehérjékhez.

A raloxifen first pass átalakulása igen kifejezett, a glukuronid-konjugáció eredményeképp raloxifen-4'-glükuronid, raloxifen-6'-glükuronid, illetve raloxifen-6',4'-diglükuronid képződik. Más metabolit képződése nem volt kimutatható. A raloxifen és glukuronid metabolitok együttes koncentrációjából a raloxifen 1%-nál kevesebbet tesz ki. A raloxifen-szintet az enterohepatikus körforgalom tartja fenn, a felezési idő 27,7 óra.

Az egyszeri orális dózisban adott raloxifen kinetikai vizsgálatának eredményeiből következtetni lehet a többszöri adag farmakokinetikájára. A raloxifen dózis növelése a plazma idő-koncentráció görbe alatti területének (AUC) arányosnál kisebb mértékű emelkedését eredményezi.

A raloxifen, illetve a glukuronid metabolitok jelentős része 5 napon belül elsősorban a széklettel kiürül, míg a vizelettel kevesebb, mint 6% kerül kiválasztásra.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A referens készítmény az Evista 60 mg film-coated tablets (Daiichi Sankyo Europe GmbH), mely Magyarországon Evista 60 mg filmtabletta néven van forgalomban.

Négy periódusból álló, TRTR-RTTR elrendezésű keresztezett vizsgálatot végeztek menopausa után lévő női önkéntesekkel. A kezelési időszakok között megfelelő idejű kimosási periódust iktattak be.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC / MS – MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , 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%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az AUC_{0-t} , C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00 - 125.00% intervallumba estek.

Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja be.

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R)	Konfidencia-intervallum
AUC_t	100,41%	0.94 - 1.06
C_{max}	96,94%	0.88 - 1.06

A Raloxibone 60 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a referens gyógyszerrel a vizsgálat meggyőzően igazolta.

IV.3 Farmakodinámia

A raloxifen hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus kérelem esetében ez nem is szükséges.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer bioegyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Raloxibone 60 mg filmtabletta (Pharma Patent Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens gyógyszerrel, az Evista 60 mg filmtablettával (Daiichi Sankyo Europe GmbH) a kérelmező bizonyította.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a raloxifen-hidroklorid generikus készítménye. A kért javallat: postmenopausalis osteoporosis megelőzése és kezelése.

A kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus. A Raloxibone 60 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az Evista 60 mg film-coated tablets (Daiichi Sankyo Europe GmbH), mely Magyarországon Evista 60 mg filmtabletta néven van forgalomban.

A nem-klinikai és klinikai irodalmi összefoglalók kielégítik a követelményeket.

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

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 által bemutatott farmakovigilancia rendszer leírása megfelel a Eudralex Vol. 9A kötetben foglalt követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó generikus beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PSUR-okat *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése szerint az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett EU referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani. A lista szerint 5 éves PSUR ciklus kötelező, az ott szereplő zárópont figyelembe vételével.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: