



Publikus értékelő jelentés

Termék neve:

**Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz
vagy infúzióhoz**

(dakarbazin)

Törzskönyvi szám:

OGYI-T-22393

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Vera Pharma Kft. Budapest

Kelt: 2013. április 10.

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	14
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	16
IV. 4 Klinikai hatásosság	17
IV. 5 Klinikai biztonságosság	17
IV. 6 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	18
V. 1 A forgalomba hozatal feltételei	18
V. 2 Alkalmazási előírás	19
V. 3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	20

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatósága értékelte a Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Vera Pharma Kft. Budapest.

Hatóanyag: 100 mg illetve 200 mg dakarbazin, (*in situ* képződő) dakarbazin-citrát formájában. Az oldat a feloldódást követően 10 mg/ml dakarbazint tartalmaz.

Segédanyagok: vízmentes citromsav a pH beállítására, valamint mannit.

20 ml-es, borostyánszínű, I típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval és alumínium gyűrűvel lezárva, a tetején polipropilén lemezzel. Egy injekciós üveg dobozonként.

Milyen gyógyszer a Dacarbazine Vera por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Külseje: fehér vagy halványsárga színű steril liofilizált por.

Terápiás javallatok:

- metasztázisos melanoma malignumban szenvedő betegek kezelésére javallt.
- Kombinációs kemoterápia részeként a dakarbazin további javallatai:
 - o előrehaladott Hodgkin kór
 - o előrehaladott felnőttkori lágyrészt sarcomák (kivéve a mesotheliomát és a Kaposi szarkómát).

Adagolás és alkalmazás

A dakarbazint kizárólag az onkológiában és a hematológiában járatos orvos alkalmazhatja.

Adagolás

Felnőttek részére az alábbi standard adagolási sémák ajánlottak:

- 2,0 – 4,5 mg/kg/nap 10 napon át, amely 4 hetes időközönként ismételhető.
- 250 mg/m²/nap 5 napon át, amely 3 hetes időközönként ismételhető.

A gyógyszert rendelő orvos megítélése alapján más adagolási sémák is használhatók. A standard terápiás rendszerek az alábbiakat foglalják magukban:

Melanoma malignum esetén, monoterápia formájában a dakarbazin dózisa naponta 200-250 mg/m² intravénásan 5 egymást követő napon át, minden 3. héten. A dakarbazin adható intravénásan vagy 15-30 perc alatt beadott infúzióban. Alternatív adagolási

sémaként minden 3. hét 1. napján 850 mg/m^2 dakarbazin adható intravénás infúzió formájában.

Hodgkin kór: az ABVD séma részeként minden ciklus 1. és 15. napján 375 mg/m^2 intravénás dakarbazin dózis adható.

Lágyrész sarcoma: adagja napi 250 mg/m^2 intravénásan, 5 egymást követő napon (1.-5. nap) át, doxorubicinnel kombinációban (ADIC séma).

Gyermekepopuláció: a gyermekkori adagolást mg/kg , illetve mg/m^2 alapon számolják a standard felnőtt dóziszból kiindulva. Nincs arra utaló jel, hogy a gyermekek eltérő adagolási tartományt igényelnek, vagy, hogy eltérő módon metabolizálják a gyógyszert, illetve másként reagálnak rá.

Időskor: az adagolást mg/kg , illetve mg/m^2 alapon számolják a standard felnőtt dóziszból kiindulva.

Májkárosodás: mivel a dakarbazin egy pro-drug, amelynek aktiválódnia kell a májban, a májfunkció jelentős károsodása szükségessé teheti az adag módosítását.

Vesekárosodás: mivel a hatóanyag 50%-a normális esetben változatlan formában a vizelettel ürül, a vesefunkció károsodása dóziscsökkentést tehet szükségessé.

A kezelőorvosnak egyénre szabott döntést kell hoznia a kezelés időtartamáról, figyelembe véve a fennálló betegség típusát és stádiumát, az alkalmazott kombinációs terápiát, valamint a dakarbazinra adott terápiás választ és az általa okozott mellékhatásokat. Előrehaladott Hodgkin kórban a szokásos ajánlás 6 ciklus ABDV kombinációs terápia alkalmazása. Metasztázisos melanoma malignumban és előrehaladott lágyrész sarcomában a kezelés időtartama a betegeknél egyénileg megfigyelt hatásosságtól és tolerálhatóságtól függ.

Mivel súlyos gastrointestinalis és haematologiai mellékhatások fordulhatnak elő, minden egyes dakarbazin terápiás kurzus előtt rendkívül gondos haszon-kockázat elemzést kell végezni.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra! Az injekció beadásánál óvatosság szükséges az extravasatio elkerülésére, mert ez helyi fájdalmat és szövetkárosodást okozhat. Ha extravasatio történik, az injekció beadását azonnal fel kell függeszteni és a dózis bármennyi megmaradt részét egy másik vénába kell beadni.

Legfeljebb 200 mg/m^2 -ig az adagok beadhatók lassú, intravénás injekcióban. Nagyobb ($200 - 850 \text{ mg/m}^2$ közötti) adagokat iv. infúzió formájában, 15-30 perc alatt kell beadni. Először ajánlott a vénák átjárhatóságának ellenőrzése 5-10 ml 0.9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval. Ugyanezeket az infúziókat kell használni a dakarbazin-infúzió beadása után az infúziós szerelékben esetlegesen maradó gyógyszer mennyiség eltávolítására is.

Az injekcióhoz való vízben történő feloldást követően, 0.9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval való további hígítás nélkül a 100 mg-os és a 200 mg-os dakarbazin készítmények hipoozmolárisak (kb. 100 mOsmol/kg), ezért beadásukat lassú intravénás injekció formájában, pl. 1 percen át kell végezni, és nem pedig gyors intravénás bolusban, néhány másodperc alatt.

Ellenjavallatok:

- a dakarbazinnal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenységi reakciók a kórtörténetben,
- terhesség vagy szoptatás,
- súlyos máj vagy vesebetegségben szenvedők.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dakarbazin csak daganatellenes kemoterápiában járatos szakember ellenőrzése mellett alkalmazható. Laboratóriumnak kell rendelkezésre állnia a vérkép ellenőrzése céljából. A dakarbazin leggyakoribb toxikus mellékhatása a vérképzés csökkenése, amely elsősorban a leukocitákat és a vérlemezkéket érinti, bár néha enyhe anaemia is előfordulhat. A súlyos leucopenia és a thrombocytopenia okozta szövődmények a beteg halálához is vezethetnek.

Az esetleges csontvelő-depresszió miatt a fehérvérsejt-, a vörösvértest- és a vérlemezke-szám gondos, rendszeres vizsgálata szükséges. Ez a toxikus hatás szükségessé teheti a kezelés átmeneti felfüggesztését vagy abbahagyását.

A dakarbazin alkalmazása óvatosságot igényel vese- és májkárosodás fennállása esetén

A kezelésért felelős orvosnak számításba kell vennie a terápia során ritkán fellépő, súlyos szövődmény - az intrahepatikus májvénák elzáródása következtében kialakuló májnecrosis – lehetőségét. Ezért a máj méretének, működésének és a vérképnek (különösen az eozinofil fehérvérsejtek számának) a gyakori, rendszeres ellenőrzése szükséges.

Amennyiben máj- vagy veseműködési rendellenességek tüneteit vagy túlérzékenységi reakciókat figyelnek meg, a kezelés azonnali felfüggesztése szükséges. Amennyiben a máj venoocclusiv betegsége fordul elő, a dakarbazinnal végzett további kezelés ellenjavallt.

A gyógyszer súlyos és esetlegesen halálos kimenetelű haematologiai és májtoxicitást, valamint súlyos gastrointestinalis reakciókat idézhet elő, ezért beadásának lehetőleg kórházi körülmények között kell történnie, ahol ezeknek a mellékhatásoknak a kezelés alatti és azt követő előfordulását gyakran lehet ellenőrizni, különös tekintettel a vérképzésre gyakorolt toxikus hatásokra.

A gastrointestinalis mellékhatások (émelygés, hányás) súlyossága hányáscsillapító alkalmazásával is csökkenthető.

A hepatotoxikus gyógyszerek és az alkohol fogyasztását kerülni kell a kemoterápia során.

A gyógyszer iv. alkalmazása során bekövetkező extravasatio szöveti károsodást és súlyos fájdalmat eredményezhet.

Fogamzásgátló módszerek:

- a férfiaknak fogamzásgátló módszerek alkalmazása szükséges a kezelés során és az azt követő 6 hónapban.
- a fogamzó képes nők nem eshetnek teherbe a dakarbazin-kezelés során.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A dakarbazint a citokróm P450 enzimek (CYP1A1, CYP1A2 és CYP2D6) metabolizálják. Ezt figyelembe kell venni, ha más gyógyszerek egyidejű alkalmazására kerül sor, amelyeket ugyanezen májenzimek metabolizálnak.

Termékenység, terhesség és szoptatás

A dakarbazinról kimutatták, hogy állatokban mutagén, teratogén és karcinogén. Feltételezhető, hogy a teratogén hatások fokozott kockázata emberben is fennáll.

Terhesség és szoptatás alatt a dakarbazin alkalmazása ellenjavallt.

Termékenység: férfiaknak a fogamzásgátló módszerek alkalmazása szükséges a kezelés során és az azt követő 6 hónapban. A fogamzó képes nők nem eshetnek teherbe a dakarbazin-kezelés során.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dakarbazin központi idegrendszeri mellékhatásai, illetve az émelygés és a hányás miatt befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása: a leggyakoribb mellékhatásokat a gastrointestinalis rendellenességek (anorexia, émelygés és hányás), valamint a vér- és nyirokrendszeri rendellenességek, pl. az anaemia, a leucopenia és a thrombocytopenia jelenti. Az utóbbiak dózisfüggők és késleltetett módon alakulnak ki, úgy, hogy a nadir (mélypont) gyakran csak 3-4 hét múlva következik be. Anaphylaxia, túlérzékenységi reakció, májnecrosis ritkán fordulnak elő.

A mellékhatások felsorolása az alábbi gyakoriság szerint csoportosítva:

- gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$
- nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$

- ritka $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

- gyakori: anaemia, leucopenia és thrombocytopenia
- ritka: pancytopenia, agranulocytosis

A leucopenia klinikai következménye lehet a láz, a fertőzések és a sepsis.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

- ritka: anaphylaxia, túlérzékenységi reakciók.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- ritka: fejfájás, zavartság, levertség, görcsök, facialis paraesthesia.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

- ritka: látáskárosodás.

Érbetegségek és tünetek

- ritka: arcpír.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

- gyakori: anorexia, émelygés és hányás,
- ritka: hasmenés.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- ritka: májenzimszint-emelkedés, venoocclusiv betegség (VOD) miatti májnecrosis.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- nem gyakori: alopecia, hyperpigmentatio, fényérzékenység,
- ritka: erythema, maculopapularis exanthema, urticaria.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

- ritka: vesefunkció-károsodás.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- gyakori: influenzaszerű tünetek (amelyeket testhőmérséklet-emelkedés, izomfájdalom és általános fáradtságérzet jellemez),
- ritka: irritáció az alkalmazás helyén.

Túladagolás

A túladagolás elsődlegesen várható szövődményei közé tartozik a súlyos csontvelő-szuppresszió, végül csontvelő aplasia, amely akár két hetes késéssel is kialakulhat.

A dakarbazin túladagolásnak nincs ismert antidotuma.

Már a túladagolás gyanúja esetén is nélkülözhetetlen a hosszú távú, rendszeres haematologiai ellenőrzés, továbbá szupportív intézkedések (pl. a csontvelő-szuppresszó miatt megfelelő transzfúziók) lehetnek szükségesek.

Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 3 év. Legfeljebb 25°C-on tárolandó, az eredeti csomagolásában (a fénytől való védelem érdekében).

Feloldást, további hígítást követően vagy hígítás nélkül: az elkészített injekciós oldat és a tovább hígított oldat – 5%-os glükóz infúziós oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekciós oldattal történő hígítás esetében - felbontás utáni kémiai és fizikai stabilitást 6 órán át igazolták 25°C-on és 24 órán át 2-8°C-on, fénytől való védelem mellett. Mikrobiológiai szempontól az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolási idő és az alkalmazást megelőző tárolási körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak, ami nem haladhatja meg a 24 órát 2-8°C-on, kivéve, ha a feloldásra/hígításra kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között került sor.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza.

Az eljárás 2013. január 9-én fejeződött be.

Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat ld. a “Módosítások” modulban.

BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszerkészítmények forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Vera Pharma Kft., Budapest.

A készítmény hatóanyaga a dakarbazin, az „egyéb alkilező szerek” közé tartozó, dimetil-triazén típusú daganatellenes szer.

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 referencia-készítmény a DTIC-Dome[®] (Bayer Corporation) készítmény, amely első ízben 1978-ban kapta meg a forgalomba hozatali engedélyt.

A készítmény javallatai:

- monoterápiában metasztázisos melanoma malignum,
- kombinációs kemoterápia részeként:
 - o előrehaladott Hodgkin kór
 - o előrehaladott felnőttkori lágyrész sarcomák (kivéve a mesotheliomát és a Kaposi sarcomát).

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A kérelmező a Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszerkészítmény esetében úgy nevezett generikus joggal nyújtotta be a kérelmet. Ennek alapja a referencia-készítménnyel, a DTIC-Dome[®] (Bayer Corporation) való alapvető hasonlóság bizonyítása volt. A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.)

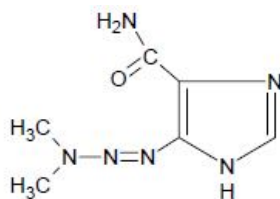
II.2 Hatóanyag

A dakarbazin 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): dakarbazin

Kémiai név: 5-[(1E)-3,3-Dimetiltiriaz-1-enil]-1H-imidazol-4-karboxamid

Szerkezet:



A dakarbazin fehér kristályos por, vízben és vízmentes etanolban rosszul oldódik, diklórmetánban nem oldódik. Aszimmetria centrumot nem tartalmaz a molekula, izoméria nem jellemzi. A gyártó adatokkal igazolta, hogy gyártás során mindig azonos kristályforma 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) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban. A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradék vonatkozásában. A szennyezés-profil – összhangban a Ph. Eur. dakarbazinra vonatkozó illetve általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 irányelvvel - részletesen ismertette. Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. Gyógyszerkönyv 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 az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották. A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfeleléségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termék fehér vagy halványsárga színű steril liofilizált por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz. Csomagolása: 20 ml-es, borostyánszínű, I típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval és alumínium gyűrűvel lezárva, a tetején fehér polipropilén lemezzel. Egy injekciós üveg dobozonként.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia 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 összetevőket tartalmazza: dakarbazin, mannit, citromsav.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével – garantált.

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

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25° C-on tárolandó, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása

A Dacarbazine Vera 100 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek. A kért lejárat 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 forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A dakarbazin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően nem volt szükséges további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A dakarbazin egy imidazol dimetiltriazén.

A dakarbazint a májban a citokróm P450 rendszer – N-demetilezési reakcióval – nagyon jelentős mértékben metabolizálja. Az ezt követő folyamatok során AIC (5-aminoimidazol-4-karboxamid) és egy köztitermék – feltehetően diazometán – képződik, amely metil-karbónium ionná bomlik.

Ez az ion a nukleinsavak és más makromolekulák nukleofil csoportjaihoz kapcsolódik és alkilezőszerként hat.

III.3 Farmakokinetika

A dakarbazin intrevénás beadást követően gyorsan eloszlik a szövetekben. A plazmafehérjekötődés 5%. A plazmában a farmakokinetika bifázisos; a kezdeti (disztribúciós) felezési idő csak 20 perc, míg a terminális felezési idő 0,5-3,5 óra.

A dakarbazin inaktív a májban – a citokróm P450 enzimek közreműködésével történő – metabolizálódásáig, amelynek során reaktív N-demetilált vegyületek (HMMTIC és MTIC) keletkeznek. Ezt az átalakulást a CYP1A1, a CYP1A2 és a CYP2E1 enzimek katalizálják. Az MTIC tovább metabolizálódik 5-aminoimidazol-4-karboxamiddá (AIC).

A dakarbazin főként a májban metabolizálódik hidroxileződés demetileződés és útján. A hatóanyag kb. 20-50%-a változatlan formában ürül a vesén keresztül, tubuláris szekréció révén.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is 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 (EMEA/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 összefoglalása, megvitatása

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a dakarbazin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságaira vonatkozóan megfelelőek

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A dakarbazin ismert citosztatikum (alkilező szer).

A dakarbazin metasztázisos melanoma malignumban szenvedő betegek kezelésére javallt.

Kombinációs kemoterápia részeként a dakarbazin további javallatai:

- előrehaladott Hodgkin kór,
- előrehaladott felnőttkori lágyrész sarcomák (kivéve a mesotheliomát és a Kaposi sarcomát).

A májfunkció jelentős károsodása szükségessé teheti az adag módosítását. A vesefunkció károsodása dóziscsökkentést tehet szükségessé.

A beadvány a referencia-készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

A dokumentáció farmakokinetikai/bioegyenértékűségi vizsgálatot nem tartalmaz. Ugyanis az EMA vonatkozó útmutatója (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**) szerint a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező (referenciakészítménnyel azonos hatóanyagot tartalmazó vizes intravénás oldatok (vagy ilyenek előállítására szolgáló injekcióhoz vagy infúzióhoz való porok) esetén bioegyenértékűségi vizsgálatot nem kell végezni, amennyiben a segédanyagok mennyisége és minősége nem befolyásolja a hatóanyag farmakokinetikáját. Ennek alapján a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges a Dacarbazine Vera 100 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz, és a Dacarbazine Vera 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszerkészítmény egyenértékűségének megállapításához a referencia-készítménnyel (DTIC-Dome[®], Bayer Corporation).

IV.3 Farmakodinámia

Az adott beadvány esetében embereken saját farmakodinámis vizsgálatokra nem volt szükség.

A dakarbazinról feltételezik, hogy emberben alkilezőszerként hat. Hatást gyakorol a DNS, az RNS és a fehérjeszintézisre, de citotoxicitása nem specifikus a sejtciklus egyetlen fázisára sem. Általában leghatásosabban az RNS-szintézist gátolja. A dakarbazin lassan pusztítja el a sejteket és emberben nem mutat immunszuppresszív hatást. Nincsenek szisztematikus vizsgálatok a dózis és a terápiás válasz közötti összefüggésről, de egy nem publikált jelentés arra utal, hogy a dózis emelkedésével fokozódhat a terápiás válasz esélye.

A dakarbazin fény hatására spontán fotobomlást szenved és 5-diazoimidazol-4-karboxamiddá, valamint dimetilaminná bomlik. Az 5-diazoimidazol-4-karboxamid megtámadhatja a DNS nukleofil csoportjait, emellett szerkezeti átrendeződéssel 2-azahipoxantinná is alakul. Azonban a dakarbazin fotobomlási termékei feltehetően nem járulnak hozzá jelentős mértékben a dakarbazin citotoxicitásához, bár szerepük lehet az intravénás injekció beadásakor jelentkező helyi égő jellegű fájdalomban és a hatóanyaggal összefüggő szisztémás problémákban.

IV.4 Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény esetén elvárt klinikai hatást.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem is követelmény.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz generikus készítmény, intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátum, így emberen végzett kutatásokat nem kell megismételni a referencia-készítménnyel (DTIC-Dome[®], Bayer Corporation) való egyenértékűség megállapításához.

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

V. VÉGKÖVETKEZTETÉS, TERÁPIÁS ELŐNY/KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS ÉS JAVASLAT

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a dakarbazin nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A (hatóanyagra) vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A (jelen készítmény) a bioegyenértékűségét a DTIC-Dome[®] (Bayer Corporation) referens-készítménnyel a kérelmező bizonyította.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Dacarbazine Vera 100 mg és 200 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz készítmény alkalmazása javasolt monoterápiaként metasztázisos melanoma malignumban, kombinációs terápia részeként pedig előrehaladott Hodgkin kórban és előrehaladott felnőttkori lágyrész sarcomákban (kivéve a mesotheliomát és a Kaposi szarkómát) szenvedő betegek kezelésére.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező rendelkezésére álló 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 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 jelenleg érvényes szabályozás szerint dakarbazin-generikumok esetén nem kell PSUR-t benyújtani.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás 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: