



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

TeperinEP

10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta

(amitriptilin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma zrt.

Kelt: 2015. február 17.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	11
I. Bevezetés	12
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	13
II.2 Hatóanyag	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	18
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Kockázatkezelési terv	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	21
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	23
Osztályozás	23
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23
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 TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta 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 az ExtractumPharma Zrt.

A készítmény hatóanyaga az amitriptilin. A filmtabletták 10 mg, 25 mg illetve 50 mg amitriptilin-bázisnak megfelelő amitriptilin-hidrokloridot (rendre 11,32 mg, 28,3 mg ill. 56,6 mg) tartalmaznak.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, povidon (PVP K-25), magnézium-sztearát és talkum;
- filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, vörös és sárga vas-oxid (E172).

A filmtabletták külleme: mindkét oldalán domború, törési felületük fehér színű, a 10 mg-os filmtabletta halvány rózsaszínű, a 25 mg-os rózsaszínű, az 50 mg-os barnás rózsaszínű.

A filmtabletták PVC/Alu buborécsomagolásban és dobozban vagy HDPE tartályban és dobozban kerülnek forgalomba.

A TeperinEP hatóanyaga az ún. triciklusos antidepresszánsok csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek növelik a szerotonin és a noradrenalin szintjét az idegrendszerben.

A TeperinEP filmtablettát felnőtteknél alkalmazzák

- különböző eredetű depressziós állapotok, így
 - az ún. major depresszió kezelésére, amit a hangulati és az érzelmi élet zavara, lehangoltság, szorongás, a gondolkodás lassulása és az aktivitás csökkenése jellemez,
 - egyéb betegségekhez társuló depressziós állapotok kezelésére,
 - az ún. bipoláris affektív zavar depressziós szakaszának kezelésére. A bipoláris affektív zavar egy olyan mentális betegség, amelynél egy túlzott feldobottsággal, felfokozott aktivitással járó állapot és egy depressziós állapot váltja egymást;
- idült idegi eredetű, pl. herpesz vírus okozta idegkárosodás miatt kialakult fájdalom kezelésére;
- migrénes fejfájás megelőzésére abban az esetben, ha más gyógyszerrel történő kezelés nem lehetséges vagy nem eredményes.

Tudnivalók a TeperinEP szedése előtt

Ne szedje a TeperinEP filmtablettát

- aki allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,

- aki infarktus után a lábadozási időszakban van,
- akinek szívritmus zavara van (különösen, ha ún. AV blokk áll fenn),
- akinek ún. veleszületett hosszú QTc szindrómája van,
- aki súlyos szív-és érrendszeri megbetegedésekben (pl. pangásos szívelégtelenség, koszorúér elégtelenség) szenved,
- akinek súlyos májkárosodása van,
- aki ún. irreverzibilis MAO-gátló gyógyszert (pl. szelegilin, Parkinson-kór kezelésére), vagy ún. nem-szelektív MAO-gátlót (linezolid, bakteriális fertőzés kezelésére) szed. Ebben az esetben a TeperinEP kezelést legalább 14 nappal a MAO-gátló kezelés befejezése után kell elkezdeni. A MAO-gátló szedése 4-5 nappal a TeperinEP kezelés befejezését követően, a szokásosnál kisebb adagban kezdhető és a hatás ellenőrzése mellett az adag fokozatosan emelhető.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TeperinEP szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek prosztatata betegsége van,
- akinek vizeletürítési nehézsége van,
- aki felálláskor gyakran szédül és/vagy előfordult, hogy elájult (ortosztatikus hipotónia),
- akinek májkárosodása van,
- akinek vesekárosodása van,
- aki pajzsmirigy-betegségben szenved vagy pajzsmirigy-készítményekkel kezelik,
- aki szívritmuszavarra hajlamos, pl. koszorúér szűkülete, EKG eltérése (ún. QTc szakasz megnyúlás), elektrolitzavara van, vagy ha olyan gyógyszereket szed, amik ilyen típusú EKG eltérést okozhatnak (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a TeperinEP” című részt). Aki a TeperinEP kezelés során szívproblémára utaló tüneteket tapasztal, a gyógyszer szedését hagyja abba és forduljon kezelőorvosához. A tünetek igen változatosak lehetnek: gyors, lassú vagy rendszertelen pulzus, szédülés, bizonytalanságérzet, látászavarok, légszomj, ezekhez társuló félelemérzet, idegesség, súlyos esetben eszméletvesztés,
- akinél vagy családtagjánál korábban bipoláris betegséget állapítottak meg, mert az amitriptilin szedése mániás állapotot (túlzott feldobottság, fokozott aktivitás) idézhet elő. Ilyen esetben az amitriptilin kezelést meg kell szakítani,
- akinek korábban voltak görcsrohamai, mert az amitriptilin csökkenti a görcsküszöböt. Ha a kezelés időtartama alatt görcsroham jelentkezik, az amitriptilin kezelést fel kell függeszteni,
- aki elektrosokk kezelésben részesül,
- akinek gyakori székrekedése van,
- aki mellékvese-daganatban szenved, mint pl. a feokromocitóma vagy a neuroblasztóma.

Öngyilkossági gondolatok és a depresszió vagy szorongásos betegség súlyosbodása

Aki depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai:

- akinek korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai,
- aki fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye.

Akinek bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel orvosát vagy menjen kórházba. Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegtájékoztatót. Megkérheti őket, hogy közöljék, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha a magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

A depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerekkel történő kezelés során, különösen idős nőbetegben a vér nátriumszintje a normális értéktartomány alá csökkenhet, melynek tünetei az álmoság, zavartság, görcsök. Ha ilyet tapasztal, forduljon kezelőorvosához.

Idősebb életkorban fokozódhat bizonyos mellékhatások, pl. zavartság, nyugtalanság, szédülés felálláskor (ortosztatikus hipotónia) előfordulásának kockázata.

Akinél bármilyen sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászati beavatkozást is), tájékoztassa altatóorvosát, fogorvosát, hogy TeperinEP-val kezelik, mert altatás vagy érzéstelenítés során megnövekedhet a vérnyomáscsökkenés és a szívritmuszavarok veszélye.

A kezelés ideje alatt ritkán homályos látás és szemfájdalom alakulhat ki, ami zöldhályog (glaukóma) jele is lehet. Aki ilyet tapasztal, a kezelés folytatása előtt szemész szakorvoshoz kell fordulnia.

A kezelés ideje alatt fokozottan ügyelni kell a szájhygiénára, mert a TeperinEP gyakran szájszárazságot okoz, ami növeli a fogszuvasodás kockázatát. Legalább reggel és este alapos fogmosás javasolt.

A kezelés hirtelen abbahagyása esetén megvonási tünetek (hányinger, fejfájás, rossz közérzet), az adag fokozatos csökkentésekor pedig átmenetileg mozgászavarok, nyugtalanság és alvászavarok jelentkezhetnek. Ezért nem szabad abbahagyni abba a gyógyszer szedését és az adagolást sem szabad megváltoztatni, csak ha az orvos előírja.

Gyermekek és serdülők: a TeperinEP filmtablettát gyermekek és 18 év alatti serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és a TeperinEP

Aki TeperinEP-t szed, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis egyes gyógyszerek befolyásolhatják a TeperinEP hatását, vagy maga a TeperinEP befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott más gyógyszerek hatását.

Kerülendő a TeperinEP együttes szedése a következő gyógyszerekkel, mert ez súlyos, akár életet veszélyeztető mellékhatásokat okozhat:

- szelektív, reverzibilis monoamino-oxidáz-gátlóknak (MAO-gátlók) nevezett gyógyszerek, mint a moklobemid (depresszió kezelésére). A MAO-gátló kezelés befejezését követően legalább 14 napot várni kell, míg a TeperinEP kezelést el lehet kezdeni;
- EKG eltérést (ún. QTc szakasz megnyúlást) okozó gyógyszerek, pl. egyes szívritmuszavar kezelésére használatos gyógyszerek (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol), skizofrénia kezelésére használatos egyes gyógyszerek (pl. klórpromazin, tioridazin, perfenazin, pimozyd, szertindol, haloperidol, szulpirid);
- fluvoxamin (depresszió kezelésére).

Tájékoztassa kezelőorvosát, aki a következő gyógyszerek valamelyikét szedi, mert az alábbiak szedésekor szükséges lehet az adagok módosítása:

- zuklopentixol, riszperidon (skizofrénia kezelésére használatos gyógyszerek);
- depresszió kezelésére használt gyógyszerek, mint pl. bupropion, fluoxetin, paroxetin, szertralin, venlafaxin;
- cimetidin (gyomor-, és nyombélfekély kezelésére);
- flukonazol, ketokonazol (gombák által okozott betegségek kezelésére);
- fenobarbitál, karbamazepin, valproinsav (epilepszia kezelésére);
- klonidin, verapamil, diltiazem (vérnyomáscsökkentők);
- morfin, kodein (erős fájdalmak csillapítására);
- levotiroxin (pajzsmirigy hormon);
- vízajtók (diuretikumok);
- warfarin (véralvadásgátló);
- inzulin és/vagy szájon át szedhető, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- szájon át szedhető fogamzásgátlók vagy hormonpótló kezelések.

A következő gyógyszerek hatása felerősödhet, ha a beteg TeperinEP filmtablettát is szed:

- epinefrin, norepinefrin (különböző eredetű keringési elégtelenség esetén vagy fogászati beavatkozásoknál az érzéstelenítővel együtt alkalmazzák);
- dopamin (különböző eredetű keringési elégtelenség esetén a véráramlás javítására).

A TeperinEP-vel folytatott kezelés ideje alatt *az alkoholfogyasztást kerülni kell.*

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a TeperinEP alkalmazása terhesség alatt – különösen az 1. és 3. trimeszterben – nem javasolt. Mivel a TeperinEP átjut a magzatba, csak akkor szabad szedni, ha a kezelőorvos megítélése szerint a készítmény előnye jelentősen meghaladja a fejlődő magzatnál jelentkező lehetséges kockázatot.

A triciklusos antidepresszáns gyógyszereket (köztük amitriptilint) szedő anyák csecsemőinél fennáll a megvonási szindróma veszélye, amely szív működés-zavar, a légzés lelassulása és nyugtalanság kialakulásához vezethet. Egyes esetekben csecsemőknél vizeletürítési elégtelenséget (vizeletretenciót) is megfigyeltek.

A TeperinEP átjut az anyatejbe, ezért a kezelés ideje alatt a szoptatás nem javasolt.

A termékenységre gyakorolt hatással kapcsolatban nincs humán adat. Amitriptilinnel kezelt állatokban a hímivarsejtek változásait figyelték meg.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléshez szükséges képességekre

A TeperinEP a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket hátrányosan befolyásolhatja. A beteg ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nincs tisztában azzal, hogy a TeperinEP milyen hatással van rá. Kerülni ezeket a tevékenységeket, ha álmoságot vagy szédülést tapasztal.

A TeperinEP laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a TeperinEP filmtablettát?

A filmtabletta étkezéstől függetlenül bevehető.

A készítmény ajánlott adagja:

Depresszió kezelésére

Felnőtt járóbetegek: a kezdő adag napi 75 mg (3x25 mg). Ezt a dózist kezelőorvosa szükség esetén fokozatosan emelheti naponta 150 mg-ig (célszerű elsősorban az esti adagot emelni). A kezelőorvos a gyógyszert 50-100 mg esti, egyszeri adaggal is rendelheti, amelyet 25-50 mg-onként emelhet 150 mg-os esti, egyszeri adagig. Az optimális terápiás hatás elérése általában egy hónapot vesz igénybe.

Felnőtt kórházi betegek: adható 100 mg kezdőadag több részletben (célszerű este adni a legnagyobb mennyiséget), mely fokozatosan napi 200 mg-ig (ritkán, ha szükséges 300 mg-ig) emelhető.

Fenntartó kezelés: a kívánt klinikai javulás után a fenti dózisokat kezelőorvosa fokozatosan csökkentheti a minimálisan szükséges fenntartó adagig, ami általában 50-100 mg naponta. Az egész napi mennyiség adható este egy dózisban.

A kezelés időtartama: a kezelést a kívánt javulás elérése után általában legalább 6 hónapig folytatni kell.

Idegi fájdalom kezelésére

A kezdő adag este 25 mg, amit a kezelőorvos a fájdalom megszűnéséig, illetve a mellékhatások tolerálhatóságáig fog emelni. Átlagos napi adagja 75-100 mg, egy adagban, este.

Migrénes fejfájás megelőzésére

A kezdő adag este 25 mg, amit a kezelőorvos a fájdalom megszűnéséig, illetve a mellékhatások tolerálhatóságáig fog emelni. Átlagos napi adagja 75-100 mg, egy adagban, este.

Időskorúak és/vagy májkárosodásban, vagy vesekárosodásban szenvedők kezelőorvosa alacsonyabb kezdő adagot alkalmazhat és/vagy az adagot óvatosan fogja emelni, és kérheti a beteg állapotának fokozott megfigyelését.

Mit tegyen, aki az előírtnál több TeperinEP filmtablettát vett be

Forduljon azonnal kezelőorvosához vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház ügyeletén. A túladagolás tünetei közé tartozhat eleinte aluszékonyság, szájszárazság, pupillatágulat, bélrenyheség, vizezési nehézségek, gyors szívverés. Később súlyos esetekben előfordulhat görcsrohamok, láz, öntudatvesztés, légzési elégtelenség.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a TeperinEP filmtablettát

Aki elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amilyen hamar eszébe jut. Azonban ha elérkezett a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és csak a szokásos dózist vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne vegyen be több TeperinEP filmtablettát, mint amennyit kezelőorvosa egy napra előírt.

Abbahagyható-e idő előtt abbahagyja a TeperinEP szedése

A kezelőorvos utasítása nélkül nem hagyható abba a gyógyszer szedése akkor sem, ha a beteg jobban érzi magát. A kezelés befejezésekor az orvos fokozatosan fogja lecsökkenteni az adagot, mielőtt teljesen leállítaná a gyógyszer szedését. Még ebben az esetben is jelentkezhetnek mellékhatások (hányinger, fejfájás, rossz közérzet, izgatottság, nyugtalanság, alvászavarok), amik általában enyhék. A gyógyszer szedésének hirtelen abbahagyásakor ezek a tünetek sokkal kifejezettebbek lehetnek.

Lehetséges mellékhatások

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

Aki a következő súlyos mellékhatásokat észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:

Ritka (10 000-ből 1-10 beteget érint):

- fertőzések a száj-, az orr-, és garatüreg, a végbél és a nemi szervek környékén, magas láz, hidegrázás. Ezek tünetei lehetnek az igen ritka fehérvérsejtszám csökkenésnek (agranulocitózis);
- bélrenyheség a bélizomzat bénulása miatt (paralitikus ileusz). Tünetei: haspuffadás és székrekedés hasi görcsök nélkül, szelek és széklet egyáltalán nem távoznak. Kísérheti hányás, csuklás;

- nyomásérzés a mellkasban, szorító mellkasi fájdalom és/vagy kisugárzó fájdalom a mellkas irányából leginkább a bal váll, hát felé, ritkább esetben az állkapocs irányába. Ezek szívinfarktus tünetei lehetnek. Egyéb jellemző kísérő tünetek: légszomj, halálfélelem, izzadás, teltségérzet, hányinger, hányás, ájulás.

Nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):

- öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet (lásd az „Öngyilkossági gondolatok és depresszió vagy a szorongásos betegség súlyosbodása” című részt).

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Gyakori mellékhatások (100-ból 1-10 beteget érint):

- étváagnövekedés, testtömeg-gyarapodás,
- remegés, zsibbadás, bizsergés, tűszúrásszerű, hangyamászásszerű érzés, égő érzet, hidegérzés a végtagokban, mozgáskoordináció zavara, tudatzavar, fejfájás, csökkent koncentrációképesség, aluszékonyság, szédülés, ízérzékelés zavara,
- látászavarok, pupillatágulat, homályos látás,
- szívdobogásérzés, gyors szívverés, EKG-eltérések,
- felálláskor jelentkező szédülés, súlyosabb esetben ájulás,
- hányinger, székrekedés, szájszárazság,
- csökkent nemi vágy és potencia,
- fáradtság, verejtékezés.

Nem gyakori mellékhatások (1000-ból 1-10 beteget érint):

- feldobottság, felfokozott aktivitás, gondolatrohanás, ingerlékenység, szorongás, álmatlanság, rémálmok,
- szemfájdalom,
- magas vérnyomás,
- hányás, hasmenés,
- bőrkütiés, csalánkiütés, apró bevezések a bőrön és/vagy a nyálkahártyákon, arc- és nyelvduzzanat,
- vizeelési nehézség.

Ritka mellékhatások (10 000-ból 1-10 beteget érint):

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopenia), a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia), a fehérvérsejtek egy típusának, az ún. eozinofil granulociták számának növekedése (eozinofília),
- étvágytalanság, testtömeg-csökkenés,
- skizofréniában szenvedő betegeknél gyakoribb hallucináció,
- görcsök,
- szívritmuszavar, szívinfarktus,
- fültőmirigy duzzanat,
- hajhullás, bőr fényérzékenysége,
- láz,
- emelkedett májenzim-szint.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): csonttörések fokozott kockázatát figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket ezzel a típusú gyógyszerrel kezelnek.

Hogyan kell a TeperinEP filmtablettát tárolni?

Buboréksomagolás esetén: legfeljebb 30°C-on tárolandó; a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban.

HDPE tartály esetén a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 204. december 12-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése, és I. melléklet II. rész 7.pontja, 10a cikkelye, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés és 7. § (10) bekezdése és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba- hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma Zrt.

A készítmény forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése által előírt követelmények („jól megalapozott gyógyászati felhasználáson” alapuló beadvány) alapján került kiadásra. Ilyen esetben szakirodalmon alapuló nem-klinikai és klinikai összefoglaló, valamint a hivatkozott szakirodalmi közlemények benyújtása az előírt követelmény. A beadvány a fenti kritériumoknak megfelel.

A készítmény hatóanyaga amitriptilin-hidroklorid.

Az amitriptilint Európában közel ötven éve alkalmazzák antidepresszánsként, közel húsz éve krónikus neuropátiás fájdalmakra, több mint tíz éve migrénes fejfájás megelőzésére és kezelésére.

Az első amitriptilin tartalmú készítményt 1963-ban engedélyezték Európában (Saroten 10 mg, 25 mg film-coated tablets, Lundbeck).

A Teperin draszt a Magyarországon 1970-ben az EGIS Gyógyszergyár engedélyeztette, gyártását és forgalmazását 2000-ben az ExtractumPharma Zrt. vette át. A 25 mg-os Teperin filmtabletta 1971-től rendelkezik forgalomba-hozatali engedéllyel.

A TeperinEP filmtabletták felnőttek kezelésére a következő állapotokban javallottak:

- a depresszió minden fajtája, elsősorban egyszeri, illetve ismétlődő unipoláris major depresszió, organikus betegségekhez társuló (komorbid) depresszió, valamint bipoláris affektív zavarok depresszív fázisa;
- krónikus neuropátiás fájdalom kezelése (pl. postherpeses neuralgia);
- migrénes fejfájás profilaxisa, olyan betegek esetében, akiknél más gyógyszerek alkalmazása nem lehetséges vagy nem eredményes.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények amitriptilin-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelem alapja a jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

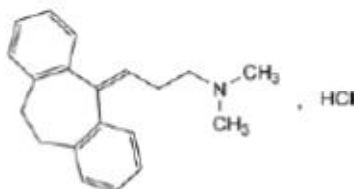
II.2 Hatóanyag

Az amitriptilin-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): amitriptyline hydrochloride

Kémiai név: [3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulén-5-ilidén)-N,N-dimetilpropán-1-amin]-hidroklorid

Szerkezet:



Az amitriptilin-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér por, vagy színtelen kristályok; vízben, etanolban (96%) és diklórmetánban bőségesen oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékokra, újravizsgálati időre és a csomagolásra.

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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-ben megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztést megfelelően dokumentálták. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, povidon (PVP K-25), talkum és magnézium-sztearát;
- filmbevonat: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), talkum, makrogol 3350, titán-dioxid (E171) és poli(vinil-alkohol).

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.

A készítmények külleme: kerek, mindkét oldalukon domború filmtabletták, a 10 mg-os halvány rózsaszínű, a 25 mg-os rózsaszínű, az 50 mg-os barnás rózsaszínű. Törési felületük fehér színű.

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 gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (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 filmtabletták csomagolása: PVC/Al buboréksomagolásban, dobozban vagy HDPE tartályban, dobozban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a lejáratí időt és a tárolási körülményt.

Lejáratí idő:

- TeperinEP 10 mg filmtabletta esetén: PVC/Al buborékcsomagolásban 21 hónap. HDPE tartályban 2 év, a tartály első felbontását követően 6 hónap.
- TeperinEP 25 mg és 50 mg filmtabletta esetén: PVC/Al buborékcsomagolásban 2 év. HDPE tartályban 2 év, a tartály első felbontását követően 6 hónap.

Tárolási utasítás mindhárom hatáserősség esetén: PVC/Al buborékcsomagolásban legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. HDPE tartályban a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmények megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termékek biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A jól megalapozott hatásra hivatkozó beadvány esetében szakirodalmi összefoglaló benyújtása a követelmény.

A amitriptilin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további nem-klinikai farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges.

A beadvány összefoglalóan értékeli a leglényegesebb ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól.

A szakirodalmon, korábbi vizsgálatokon, alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Az amitriptilin nem-szelektív monoamin reuptake-gátló antidepresszívum. A központi idegrendszerben gátolja a szerotonin és noradrenalin preszinaptikus újrafelvételét elsősorban ezt hozzák összefüggésbe klinikai hatékonyságával.

Gátló hatást fejt ki az alfa-1 és alfa-2 adrenerg, kolinerg, dopaminerg és/vagy hisztaminerg receptorokra. Ezen hatásai határozza meg mellékhatás profilját.

A monoamino-oxidáz aktivitást nem befolyásolja.

III.3 Farmakokinetika

Az amitriptilin farmakokinetikáját több állatfajon (egér, patkány, nyúl kutya) vizsgálták. A szer farmakokinetikai tulajdonságai néhány nyilvánvaló faji specificitástól (pl. patkányokban fokozott anyagcsere és ezzel együtt alacsony biohasznosulás) eltekintve nem térnek el lényegesen az embernél tapasztaltaktól. A biológiai hozzáférhetőség nyulak esetében 60% körüli, ez hasonló az emberi értékekhez.

III.4 Toxikológia

A dokumentáció az irodalmi adatok összefoglalóját tartalmazza. A hatóanyagra vonatkozóan a folyamat során új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra.

Jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozó beadvány esetében a saját vizsgálatok

megfelelő irodalmi adatokkal pótolhatók.

A benyújtott nem-klinikai dokumentáció ennek a követelménynek megfelel.

A dokumentációban az amitriptilin egyszeri és ismételt dózis toxicitási, gentoxicitási, carcinogenitási valamint reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatáról számolnak be. Az eredmények rövid összefoglalását az alkalmazási előírás tartalmazza.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázatbecslést, amely – a jól megalapozott hatásra vonatkozó jogalap esetében – megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel ebben az esetben a készítmény új, megnövekedett potenciális rizikót a környezetre nem jelent.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag (amitriptilin) jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyagok farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A TeperinEP 10 mg, 25 mg és 50 mg filmtabletta készítmények forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A klinikai vizsgálatokról a kérelmező irodalmi összefoglalást nyújtott be. Ebben az amitriptilin indikációs területei külön-külön kerültek értékelésre. A szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek.

A benyújtott készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehet tekinteni, mivel a hatóanyagok humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

IV.2 Farmakokinetika

A hatóanyag gyorsan felszívódik, a plazma csúcskoncentrációját 2-4 óra alatt éri el, abszolút biohasznosulása kb. 40-50%. Az alacsony biohasznosulás oka a májban történő first-pass metabolizmus. Az amitriptilin fő metabolitja a nortriptilin. Az anyavegyület és fő metabolitja kb. 90–95%-ban kötődnek a plazmafehérjékhez.

Az amitriptilin a citokróm P450 izoenzimek közül elsődlegesen a CYP2D6 közreműködésével metabolizálódik, de abban egyéb izoenzimeknek is van szerepe.

A nortriptilin demetiláció útján keletkezik.

Az amitriptilin eliminációs felezési ideje 9–25 óra, a nortriptiliné kb. 30 óra.

Az amitriptilin kb. 18%-ban ürül változatlan formában.

IV.3 Farmakodinámia

Az amitriptilin enyhíti a depressziót. Hatásossága klinikai vizsgálatokban megegyezett a szelektív szerotonin visszavétel gátlókéval (SSRI).

Az amitriptilin hatékonyan enyhíti a neuropathiás fájdalmakat. Hatásos lehet postherpeses neuralgiában vagy a diabéteszes polineuropathiában.

Csökkenti a migrénes rohamok gyakoriságát.

Antikolinerg hatása fontos a mellékhatás profil szempontjából (például szájszárazság, vizelet-retenció, pupillatágulat). Szív és érrendszeri hatásaival is számolni kell (például orthostaticus hypotensio, arrhythmia).

Erősen szedatív hatású, az alvás mélységét a REM fázis elnyomásával fokozza.

A hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény hatékonyságát a jóváhagyott indikációkban – a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem jellegének megfelelően – megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták.

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló új, saját eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

V.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását szakirodalmi és forgalomba hozatal utáni adatok egyaránt alátámasztják. Az engedélyeztetési eljárás során új vizsgálatot nem nyújtottak be.

IV.6 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Öngyilkosság megnövekedett kockázata fiatal felnőttek körében
	Csonttörés megnövekedett kockázata
	QTc megnyúlás
	Intrauterin expozíció – toxicitás újszülöttekben
Fontos lehetséges kockázatok	Gyógyszerkölsönhatások
	MAO-inhibitorokkal történő együttadás következtében kialakuló szerotonin szindróma
	Szinergista szedatív hatás alkohollal valamint központi idegrendszeri depresszánsok együttadása során
Hiányzó információ	Dózis májkárosodás esetén
	Dózis vesekárosodás esetén
	Termékenységre gyakorolt hatás emberekben

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

További farmakovigilanciái vizsgálatokat a kérelmező nem tervez.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása

További vizsgálatokat a kérelmező nem tervez.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
<i>Fontos azonosított kockázatok</i>		
Öngyilkosság megnövekedett kockázata fiatal felnőttek körében	- Forgalomba hozatal után jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2. fejezetében.	Nincs
Csonttörés megnövekedett kockázata	- Forgalomba hozatal után jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2. fejezetében.	Nincs
QTc megnyúlás	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Ellenjavallat kongenitális hosszú QT szindróma esetén az alkalmazási előírás 4.3 fejezetében. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 fejezetében. - Mellékhatásként történő feltüntetés az alkalmazási előírás 4.8 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2. és 4. fejezeteiben.	Nincs
Intrauterin expozíció – toxicitás újszülöttekben	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése - Figyelmeztetés az Alkalmazási Előírás 4.6 és 5.3 fejezetében - Figyelmeztetés a betegek részére a Betegtájékoztató 2 fejezetében.	Nincs
<i>Fontos lehetséges kockázatok</i>		
Gyógyszerkölcsönhatások	- Klinikai vizsgálatokban, a forgalomba hozatal után és szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2. fejezetében.	Nincs
MAO inhibitorokkal történő együttadás következtében kialakuló szerotonin szindróma	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Ellenjavallat az alkalmazási előírás 4.3 fejezetében.	Nincs

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	- Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében.	
Szinergista szedatív hatás alkohollal valamint központi idegrendszeri depresszánsok együttese során	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.5 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében.	Nincs
<i>Hiányzó információ</i>		
Dózis májkárosodás esetén	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Ellenjavallat súlyos májkárosodásban alkalmazási előírás 4.3 fejezetében. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 fejezeteiben. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében	Nincs
Dózis vesekárosodás esetén	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 fejezeteiben. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében.	Nincs
Termékenységre gyakorolt hatás embereken	- Forgalomba hozatal után és a szakirodalomban jelentett egyedi esetek gyűjtése és elemzése. - Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.6 fejezetében. - Figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében.	Nincs

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az Ügynökség 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 beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. Az amitriptilin farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az amitriptilin készítménye. A kérelem jogalapja a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati alkalmazása volt, amit szakirodalmi adatokkal megfelelően alátámasztottak.

A kért javallat: a TeperinEP felnőttek kezelésére alkalmazható a következő állapotokban:

- a depresszió minden fajtája, elsősorban egyszeri, illetve ismétlődő unipoláris major depresszió, organikus betegségekhez társuló (komorbid) depresszió, valamint bipoláris affektív zavarok depresszív fázisa;
- krónikus neuropátiás fájdalom kezelése (pl. postherpeses neuralgia);
- migrénes fejfájás profilaxisa, olyan betegek esetében, akiknél más gyógyszerek alkalmazása nem lehetséges vagy nem eredményes.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer

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: