



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Piprason

10 mg, 15 mg, 30 mg tablettá

(aripiprazol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Kelt: 2015. szeptember 3.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Farmakovigilancia rendszer	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás	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	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft.

A készítmény hatóanyaga az aripiprazol. Egy tabletta 10 mg, 15 mg vagy 30 mg aripiprazolt tartalmaz.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kukoricakeményítő, vörös vasoxid, hidroxipropil-cellulóz, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.

A tabletták külseje: kerek, mindkét oldalán domború, halvány rózsaszínű, a 15 mg-os tabletta egyik oldalán bemetszéssel. OPA/Al/PVC//Al csomagolásban, dobozba csomagolva kerülnek forgalomba.

Az aripiprazol az úgynevezett antipszichotikumok csoportjába tartozik. Olyanok kezelésére alkalmazzák, akik olyan dolgokat láthatnak, hallhatnak vagy érezhetnek, amelyek valójában nincsenek ott; gyanakvással, téveszmékkel, beszéd és viselkedésbeli zavarral és érzelmi elsívá-rosodással járó betegségben szenvednek. Ezek a betegek depressziósak, önvádlók, szorongók vagy feszültek is lehetnek.

A Piprason olyan felnőttek kezelésére is alkalmazzák, akik olyan betegségtől szenvednek, melynek tünetei a túlzott feldobottság, felfokozott aktivitás, a szokásosnál kevesebb alvásigény, felgyorsult beszéd gondolatrohanással és néha kifejezett ingerlékenység. Ezen kívül felnőttek-nél megelőzi az ilyen állapotba történő visszaesést azoknál a betegeknél, akik a Piprason-keze-lésre reagáltak.

Tudnivalók a Piprason szedése előtt

Ne szedje a Piprason, aki allergiás az aripiprazolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Piprason szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, aki az alábbi megbetegedések bármelyiké-ben szenved:

- magas vércukorszint (amire olyan tünetek jellemzőek, mint a kínzó szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, étvágynövekedés és gyengeségérzés) vagy a családjában elő-fordult cukorbetegség;
- görcsroham;
- önkéntelen, rendszertelen izommozgás, különösen az arcon;

- szív-, és érrendszeri megbetegedések, szív-, és érrendszeri megbetegedések a családban, agyi érkatasztrófa („sztrók”) vagy átmeneti agyi vérellátási zavar („mini” sztrók), rendellenes vérnyomás;
- vérrögök vagy a családi kórtörténetben szereplő vérrögök, ha az antipszichotikumokat összefüggésbe hozták a vérrögök kialakulásával;
- korábban tapasztalt, túlzott mértékű játékszenvedély.

Ha testtömeg-gyarapodás, szokatlan mozgások, a normál napi tevékenységeket akadályozó aluszékonyság, bármilyen nyelési nehézség vagy túlérzékenységi tünet fordul elő, jelezni kell a kezelőorvosnak.

Idősebb beteg és demenciában szenvedő (emlékezetkieséssel és egyéb szellemi képességek elvesztésével járó betegség) beteg vagy gondviselője/hozzátartozója feltétlenül közölje a kezelőorvossal, ha a betegnek korábbiakban szélütése (sztrók) vagy átmeneti agyi vérellátási zavara („mini” sztrókja) volt.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, akinek bármilyen, önmagára nézve ártalmas gondolatai vagy érzései támadnak. Az aripiprazol-kezelés során öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról számoltak be.

Haladéktalanul jelezze kezelőorvosának, aki izomfeszülést vagy izommerevséget, illetve magas lázat, verejtékezést, megváltozott tudatállapotot vagy nagyon gyors, illetve rendszertelen szívverést észlel.

Gyermekek és serdülők

A Piprason nem alkalmazható 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Piprason

Akinek Piprasont rendeltek, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: a Piprason növelheti a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatását. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, aki a vérnyomása beállítására szolgáló gyógyszer szed.

A Piprason más gyógyszerekkel történő együttes szedése esetén szükség lehet a Piprason adagjának módosítására. Különösen fontos megemlíteni a következőket a kezelőorvosnak:

- szívritmuszavart korrigáló gyógyszerek,
- depresszió elleni gyógyszerkészítmények vagy gyógynövények, melyeket a depresszió illetve szorongás kezelésére alkalmaznak,
- gombaellenes szerek,
- bizonyos gyógyszerek, melyeket HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- görcsoldók, melyeket az epilepszia kezelésére használnak,

- a szerotonin-szintet növelő gyógyszerek: triptánok, tramadol, triptofán, SSRI-k (például paroxetin és fluoxetin), triciklusos antidepresszánsok (például klomipramin, amitriptilin), petidin, orbáncfű és venlafaxin. Ezek a gyógyszerek megnövelik a mellékhatások kockázatát. Aki szokatlan tüneteket észlel, amikor ezeket a gyógyszereket a Piprasonnal együtt szedi, kezelőorvosához kell fordulnia.

A Piprason egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Piprason étkezéstől függetlenül szedhető. Azonban a beteg ne fogyasszon alkoholt a Piprason szedése alatt!

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja Piprasont szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmoság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Akinék újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, aki szoptat, mert aki Piprasont szed, nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt tilos gépjárművet vezetni, illetve bármilyen szerszámmal vagy géppel munkát végezni mindaddig, amíg a beteg nincs tisztában azzal, hogy a Piprason milyen hatással van rá.

A Piprason 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 Piprasont?

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek 15 mg naponta egy ízben. Ennek ellenére a kezelőorvos előírhat alacsonyabb vagy magasabb adagot is, maximum 30 mg-ot naponta egy ízben.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: a Piprason nem alkalmazható 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők kezelésére.

A Piprason tablettát lehetőleg minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni. Nincs jelentősége, hogy a tablettát étkezés közben vagy étkezésen kívül szedik be. A tablettát mindig egészben, vízzel kell bevenni.

A beteg ne változtassa meg, illetve ne hagyja abba a Piprason napi adagjának szedését anélkül, hogy azt előzőleg kezelőorvosával megbeszélte volna, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Mit tegyen az, aki az előírtnál több Piprasont vett be?

Amennyiben észleli, hogy a Piprason tablettából többet vett be, mint amennyit kezelőorvosa előírt (vagy, ha valaki más beszedett néhány Piprason tablettát), azonnal értesítse kezelőorvosát. Amennyiben nem tudja elérni kezelőorvosát, keresse fel a legközelebbi kórházat és vigye magával a készítmény dobozát!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Piprasont?

Aki kihagyott egy adagot, vegye be az elfelejtett adagot amilyen gyorsan csak lehet, de ne vegyen be kétszeres adagot egy nap alatt.

Lehetséges mellékhatások

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): akaratlan izomrángás vagy rángatózó mozgások, fejfájás, fáradtság, hányinger, hányás, kellemetlen érzés a gyomorban, székrekedés, fokozott nyáltermelés, szédülés, alvászavar, nyugtalanság, szorongás, álmoság, remegés és homályos látás.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): egyes emberek megsédülhetnek, különösen fekvő vagy ülő helyzetből történő felálláskor vagy heves szívdobogást tapasztalhatnak. Néhány ember lehangoltnak érezheti magát.

A következő mellékhatásokat az aripiprazolt tartalmazó készítmények forgalomba hozatalát követően jelentették, de előfordulási gyakoriságuk nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Változás néhány vérsajt számában; szokatlan szívdobogás; hirtelen, megmagyarázhatatlan halál; szívroham; allergiás reakciók (pl. a száj, nyelv, arc és a torok duzzanata, viszketés, kiütés); magas vércukorszint, cukorbetegség kialakulása, illetve meglévő cukorbetegség rosszabbodása, ketoacidózis (ketonok a vérben és vizeletben) vagy kóma, alacsony nátriumszint a vérben; testsúlygyarapodás, testsúlycsökkenés, étvágytalanság; idegesség, nyugtalanság, szorongás érzés, túlzott mértékű játékszenvedély; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és öngyilkosság; beszédzavar, görcsroham, szerotonin-szindróma (olyan reakció, ami fokozott boldogságérzést, álmoságot, ügyetlenséget, nyugtalanságot, részegségérzést, lázat, izzadást vagy izommerevséget okozhat), a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, szapora légzés, verejtékezés, tudatzavar és a vérnyomás, valamint a pulzusszám hirtelen megváltozása; ájulás, magas vérnyomás, vérrögök a vénákban, különösen a lábakban (tünetei közé tartozik a duzzanat, fájdalom és a láb vörössége), mely a véredényeken keresztül eljuthat a tüdőbe, mell-

kasi fájdalmat és légzési nehézséget okozva (aki e tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon orvoshoz); gégefő körüli izmok görcse, élelmiszerek véletlenszerű belégzése tüdőgyulladás veszélyével, nyelési nehézség; hasnyálmirigy-gyulladás; májelégtelenség, májgyulladás, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, normálistól eltérő májfunkciót értékelő laboratóriumi vizsgálati eredmények, hasi és gyomortáji kellemetlen érzés, hasmenés; bőrkiütés és fényérzékenység; szokatlan hajhullás illetve a hajszálak elvékonyodása, fokozott verejtékezés; izommerevség vagy izomgörcsök izomfájdalom, gyengeség; akaratlan vizeletürítés, vizeelési nehézség; elhúzódó és/vagy fájdalmas merevedés; a testhőmérséklet-szabályozás zavara vagy túlhevülés, mellkasi fájdalom és a kezek, bokák vagy lábfejek duzzanata.

Idős, demenciában szenvedő betegeknél az aripirazol szedésének ideje alatt több halálos kiemelési esetet is jelentettek. A fentieken kívül szélütést vagy átmeneti agyi vérrellátási zavart jelentettek.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Aripirazol-kezelés során tizenhárom éveseknél vagy annál idősebbeknél hasonló típusú mellékhatásokat és hasonló gyakorisággal tapasztaltak, mint a felnőtteknél, kivéve az álmoságot, kontrollálhatatlan izomrángatózást vagy akaratlan mozdulatokat, nyugtalanságot és fáradtságot, melyek nagyon gyakoriak voltak (10 beteg közül több mint egy), valamint a felhási fájdalmat, szájszárazságot, megnövekedett szívfrekvenciát, testtömeg gyarapodást, megnövekedett étvágyat, izomrángatózást, kontrollálhatatlan végtagmozgást és szédülés érzést - különösen fekvő vagy ülőhelyzetből történő felállásnál – melyek gyakoriak voltak (100 beteg közül több mint egy).

A Piprason tabletták nem alkalmazhatók 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők kezelésére.

Hogyan kell a Piprasont tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. június 29-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 irányelvnek 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja szerinti, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet és 7.§ (1) bekezdés és 1. számú melléklet 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga aripiprazol. Ennek a hatóanyagnak a készítményei Európában első ízben 2004-ben kerültek forgalomba, centrális eljárás keretében. Alkalmazása világszerte elterjedt.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft., Pilisborosjenő.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta készítményeknek a referens gyógyszerrel (Magyarországon is forgalomban lévő Abilify 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta, Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) való bioegyenértékűségét megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A Piprason 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletta javallatai:

- schizophrenia kezelése felnőtteken,
- közepesen súlyos és súlyos mániás epizódok kezelésére javallott bipoláris affektív zavar I-es típusában, valamint új mániás epizód kiújulásának megelőzésére olyan felnőtteknél, akiknél túlnyomóan mániás epizódok észlelhetők, és akiknek a mániás epizódja aripiprazol-kezelésre reagált.

Az indikációs kör az Abilify európai, centrálisan engedélyezett forgalomba hozatali engedélyében szereplőknél szűkebb, a gyermekek kezelésére vonatkozó javallatokat nem tartalmazza.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta gyógyszerkészítmények aripiprazolt tartalmaznak hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a centralizált eljárás során engedélyezett Abilify 10 mg film-tabletta (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) volt.

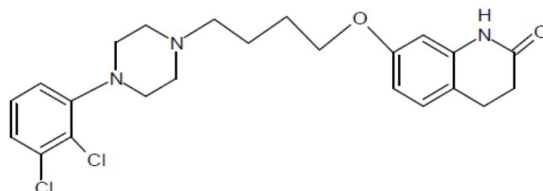
II.1 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): aripiprazole

Kémiai név: 7-[4-[4-(2,3-diklórfenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidro-quinolin-2(1H)-on.

Szerkezet:



Az aripiprazol fehér vagy csaknem fehér por kristályos por, alig oldódik etanolban, gyakorlatilag nem oldódik vízben, oldódik diklórmétánban. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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 és újravizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldékonysága miatt a részecskeméret-eloszlásra vonatkozó követelményt is tartalmaz.

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 referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati 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 fejlesztés célja a referens gyógyszerekhez alapvetően hasonló készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák: vörös vas-oxid (E172) (csak a 15 mg és 30 mg tablettákban), magnézium-sztearát, hidroxipropilcellulóz, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz és laktóz-monohidrát.

A készítmények külleme:

- 10 mg: halvány rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború tabletta. Átmérő: 7 mm, magasság: 3.9 ± 0.2 mm.
- 15 mg: halvány rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán bemetszéssel ellátott tabletta. A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttörésére szolgál. Átmérő: 8 mm, magasság: 4.1 ± 0.2 mm.
- 30 mg: halvány rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború tabletta. Átmérő: 9.5 mm, magasság: 5.4 ± 0.2 mm.

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 referencia termékkel 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 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A tabletták csomagolása: OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás és doboz.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek és/vagy a 2011/10/EU irányelvnek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 30 hónapos lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást. A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletták 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 készítmények forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem jogalapja hivatkozó, generikus beadvány volt.

Az aripiprazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség.

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 aripiprazol a második generációs (atípusos) antipszichotikumok közé tartozik. Feltevések szerint schizophreniában és bipoláris affektív zavar I-es típusában hatását a D2-dopamin receptorokon és az 5HT1a-szerotonin receptorokon parciális agonista és az 5HT2-szerotonin receptorokon antagonist hatása révén fejti ki.

A „részleges agonista” tulajdonság azt jelenti, hogy az aripiprazol dopamin-, illetve 5-hydroxytryptamine-szerűen hat a megfelelő receptorokon, de gyengébben, mint maga a neurotransmitter. Segít normalizálni az agyi aktivitást, csökkenteni a pszichózis, a mánia tüneteit és megelőzni azok visszatérését. Az aripiprazol a meghatározó dopamin- és szerotoninreceptor-altípusokon kívül más agyi receptorokhoz is kötődik, ami egyéb klinikai hatásokért lehet felelős.

III.3 Farmakokinetika

Mivel a hatóanyag jól ismert, a kérelmező új nem-klinikai, állatkísérletes farmakokinetikai vizsgálatot nem nyújtott be. Ez hivatkozó, generikus beadvány esetében nem is szükséges.

III. 4 Toxikológia

A dokumentáció az irodalmi adatok összefoglalóját tartalmazza. A hatóanyagra vonatkozóan a folyamat során 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 útmutatónak (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 vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az aripiprazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Piprason 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletta készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az aripiprazol ismert, a schizophrenia és mánia kezelésére alkalmazott második generációs (atípusos) antipszichotikum.

A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott, így egyéb saját klinikai vizsgálati adatot nem tartalmaz. A benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az aripiprazol jól felszívódik, csúcskoncentrációját a plazmában a bevételt követő 3-5. órában éri el. Minimális pre-szisztémás metabolizmuson megy keresztül. A tabletta gyógyszerforma abszolút orális biohasznosulása 87%. Magas zsírtartalmú ételeknek nincs hatása az aripiprazol farmakokinetikájára.

A szervezetben az aripiprazol mindenhol eloszlik, látszólagos eloszlási térfogata 4,9 l/kg, amely extenzív extravascularis eloszlásra utal. Terápiás koncentrációknál az aripiprazol és a dehidroaripiprazol több mint 99%-ban kötődik szérumfehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

Az aripiprazol a májban nagymértékben metabolizálódik, elsősorban három biotranszformációs úton: dehidrogénezés, hidroxiláció és N-dealkiláció útján. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a dehidrogénezésért és a hidroxilációért a CYP3A4 és a CYP2D6 enzim a felelős, az N-dealkilációt pedig a CYP3A4 katalizálja. A szisztémás keringésben túlnyomó részt az aripiprazol mutatható ki. Egyensúlyi állapotban a dehidro-aripiprazol, az aktív metabolit teszi ki az aripiprazol plazma-AUC értékének kb. 40%-át.

Az aripiprazol átlagos eliminációs felezési ideje CYP2D6 gyors metabolizálók esetében megközelítőleg 75 óra, lassú metabolizálókban 146 óra. Teljes test clearance értéke 0,7 ml/perc/ttkg, ami elsősorban hepatikus.

¹⁴C-vel jelzett aripiprazol egyszeri, orális beadását követően a vizeletben mért radioaktivitás kb. 27% volt és kb. 60%-os volt a faecesben. Az aripiprazol kevesebb mint 1%-a ürült változatlan formában a vizelettel és megközelítőleg 18%-a ürült változatlan formában a faecesszel.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A Piprason tabletta (teszt-készítmény) bioegyenértékűségét a referens készítménnyel Abilify® mg tabletta (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) az alábbi vizsgálatban ellenőrizték.

Egy centrumos, nyílt, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett, éhgyomri összehasonlító vizsgálatot végeztek egészséges, felnőtt nemdohányzó önkénteseken, megfelelő hosszúságú kimosási periódussal.

A teszt készítmény Aripiprazole (Piprason) 10 mg tabletta, a referens készítmény Abilify 10 mg tabletta volt.

A bioanalitikai módszer: validált LC-MS/MS eljárás.

Farmakokinetikai paraméterek:

- elsődleges: $C_{\max}$, AUC_{0-72}
- további/másodlagos: $T_{\max}$.

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

Az értékelésben alkalmazott statisztikai módszerek megfeleltek az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutató ajánlásainak (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Mértani közép arány Teszt/Referens	Konfidencia-intervallum	Egyéni belüli variabilitás (%)
AUC(0-72)	105.91	101.44 - 110.59	8.74
C _{max}	108.89	97.49 - 121.61	22.62

Az eredmények alapján a vizsgált körülmények között a teszt- és referens-készítmények bioegyenértékűnek tekinthetők, mivel az elsődleges log-transzformált farmakokinetikai paraméterekre ($C_{\max}$, AUC_{0-72}) vonatkozóan az átlag Teszt/Referencia arány, és ennek 90%-os konfidencia intervalluma benne volt a 0.80-1.25 elfogadási tartományban.

Biowaiver

A kérelmező megfelelően indokolta a Piprason 15 mg és 30 mg tabletta biowaiver kérelmét. Mivel a Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tabletta esetében teljesülnek a *Guidance on the Investigation of Bioequivalence* 4.1.6 pontjának feltételei, a kvalitatív összetétel a 10 mg, 15 mg és 30 mg-os hatáserősségekre ugyanaz, a kvantitatív összetétel pedig proporcionális a 3 hatáserősségre, a Piprason 10 mg tabletta bioegyenértékűségi vizsgálatának eredményei és következtetései extrapolálhatók a Piprason 15 mg és 30 mg hatáserősségű tablettára.

IV.3 Farmakodinámia

Az aripiprazol hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében erre nincs is szükség.

IV.4 Klinikai hatásosság

A referens készítmény világszerte ismert, az adott indikációkban széles körben alkalmazott. A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

V..5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Extrapiramidális tünetek, beleértve a tardív diszkinéziát. Neuroleptikus malignus szindróma. Görcsrohamok. Öngyilkossági hajlam. Emelkedett vércukorszint/cukorbetegség. Ortosztatikus vérnyomáscsökkenés. Szív és érrendszeri betegségek és mellékhatások. Diszfágia. Beteges játékszenvedély. Szerotonin szindróma. Májelégtelenség/májkárosodás.

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos lehetséges kockázatok	Együtt adás CYP3A4 vagy CYP2D6 enzimek működését befolyásoló gyógyszerekkel, központi idegrendszeri hatású gyógyszerekkel vagy alkohollal. Indikáción kívüli alkalmazás 18 év alatti betegeken.
Hiányzó információ	Biztonságos alkalmazás terhességben és szoptatás alatt. Biztonságos és hatékony alkalmazás 65 év feletti betegeken.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin kockázatcsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

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 EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg az aripiprazol-tartalmú, generikus jogalapú készítmények forgalomba hozatali engedélye jogosultjainak nem kell benyújtania a jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A kérelmező a Piprason 10 mg tabletta bioegyenértékűségét az Abilify 10 mg tablettával (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) bizonyította. A 15 mg és 30 mg hatáserősségű tabletták megfelelnek az érvényes hatósági biowaiver követelményeknek, így az egyenértékűség ezekre is kiterjeszthető.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az aripiprazol generikus készítménye. A kért javallat:

- schizophrenia kezelése felnőtteken,
- közepesen súlyos és súlyos mániás epizódok kezelésére javallott bipoláris affektív zavar I-es típusában, valamint új mániás epizód kiújulásának megelőzésére olyan felnőtteknél, akiknél túlnyomóan mániás epizódok észlelhetők, és akiknek a mániás epizódja aripiprazol-kezelésre reagált.

A Piprason 10 mg, 15 mg és 30 mg tableta készítményeknek a referens gyógyszerrel (Magyarországon is forgalomban lévő Abilify 10 mg, 15 mg és 30 mg tableta, Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) való bioegyenértékűségét megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az aripiprazolra 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, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett 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.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Piprason
10 mg, 15 mg, 30 mg tabletta
Nyilvános értékelő jelentés

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: