



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:

Gliclada

**90 mg módosított hatóanyag-
leadású tabletta**

(gliklazid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Krka d.d.

Kelt: 2017. június 15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	12
II.2 Hatóanyag.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	17
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	19
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	20
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	21
V.2 Osztályozás.....	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	21
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Krka d.d.

A készítmény hatóanyaga a gliklazid. Módosított hatóanyagleadású tablettánként 90 mg gliklazidot tartalmaz.

Egyéb összetevők (segédanyagok): laktóz-monohidrát, hipromellóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát.

Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkas alakú, mindkét oldalán enyhén domború felületű, két párhuzamos, a tabletta felületén körbefutó bemetszéssel ellátott tabletta. A tabletta három egyenlő adagra osztható. Hosszúsága 17-17,5 mm, szélessége 4,6-5,4 mm.

Egyenként perforált, lehúzható fóliával OPA/Al/PVC//Al vagy OPA/Al/PVC//PET/Al buboréksomagolásban és dobozban kerül forgalomba.

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta (a továbbiakban: Gliclada) vércukorszint-csökkentő gyógyszer (a szulfonilurea csoportba tartozó, szájon át alkalmazott antidiabetikum). A cukorbetegség egy bizonyos formájában (2-es típusú cukorbetegségben) szenvedő felnőttek esetén alkalmazható, ha a diéta, a testedzés és a testsúlycsökkentés önmagukban nem bizonyultak elegendőnek a vércukor megfelelő szinten tartására.

Tudnivalók a Gliclada szedése előtt

Ne szedje a Glicladát

- aki allergiás a gliklazidra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére vagy az ugyanezen gyógyszerkészítmény csoportba (szulfonilureák) tartozó más gyógyszerekre, illetve egyéb, hasonló gyógyszerekre (vércukorszint-csökkentő szulfonamidokra);
- akinek inzulinfüggő (1-es típusú) cukorbetegsége van;
- aki vizeletében ketontestek és cukor található (ez azt jelezheti, hogy diabéteszes ketoacidózis van), valamint diabéteszes prekóma vagy kóma esetén;
- aki súlyos máj- vagy vesebetegségben szenved;
- aki gombás fertőzésre szed gyógyszert (mikonazol, lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Gliclada” címmel);
- aki Ön szoptat (lásd „Terhesség, szoptatás és termékenység” címmel).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ezt a kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha a beteg rendszeresen étkezik (beleértve a reggelit is). Fontos, hogy a szénhidrátbevitel rendszeres legyen, mert ha az étkezés késik, ha az elfogyasztott étel mennyisége nem elegendő vagy az étel szénhidrát-tartalma alacsony, megnő az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) előfordulásának kockázata.

A gliklazid-kezelés alatt rendszeresen kell ellenőrizni a vér (és bizonyos körülmények között a vizelet) cukorszintjét, előfordulhat, hogy a glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}) szintet is.

A beteg tartsa magát a kezelőorvosa által előírt kezelési tervhez, mert ezáltal biztosítható a megfelelő vércukorszint beállítása. Ez azt jelenti, hogy a tabletta rendszeres szedésén kívül diétáznia is kell, testedzést is kell végeznie.

A kezelés első néhány hetében fokozott lehet az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kockázata. Emiatt különösen gondos orvosi ellenőrzés szükséges.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia) alakulhat ki, ha a beteg:

- rendszertelenül étkezik, illetve teljesen kihagy étkezéseket;
- koplal;
- alultáplált;
- változtat az étrendjén;
- fokozza fizikai aktivitását, és ezt nem kíséri a szénhidrátbevitel hasonló mértékű növelése;
- alkoholt fogyaszt (különösen, ha emellett még étkezéseket is kihagy);
- bizonyos gyógyszereket vagy természetes eredetű gyógyhatású készítményeket is szed egyidejűleg;
- túl nagy adag gliklazidot vesz be;
- bizonyos, hormonok által kiváltott betegségben (a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy vagy a mellékvesekéreg működési zavarában) szenved;
- nagymértékben károsodott a vese- vagy májműködésű.

Ha alacsony a beteg vércukorszintje, akkor a következő tünetek jelentkezhetnek: fejfájás, erős éhségérzet, hányinger, hányás, fáradtság, alvászavar, izgatottság, erőszakosság, csökkent összpontosító képesség, az éberség csökkenése és a reakcióidő megnyúlása, nyomott kedélyállapot, zavartság, beszéd- vagy látászavarok, remegés, izomerő-csökkenés, érzékszervi zavarok, szédülés és erőtlenység érzése.

Továbbá a következő panaszok és tünetek szintén előfordulhatnak: verejtékezés, nyirkos bőr, szorongás, szapora vagy rendszertelen szívverés, szívdobogásérzés, magas vérnyomás és hirtelen jelentkező erős mellkasi fájdalom, mely a közeli testtájakba sugározhat (angina pectorisz).

Ha tovább csökken a vércukorszint, akkor nagyfokú zavartság (delírium) alakulhat ki, görcsrohamok (konvulziók) léphetnek fel, a beteg elveszítheti az öntudatát, légzése felületessé válhat és lelassulhat a szívverése, elveszítheti az eszméletét. A súlyosan alacsony vércukorszint klinikai képe hasonlíthat a sztrók tüneteihez.

Az esetek zömében az alacsony vércukorszint okozta tünetek igen hamar megszűnnek, ha a beteg valamilyen cukrot [pl. szőlőcukor (glükóz) tablettát, kockacukrot, édes gyümölcslevet, édesített teát] fogyaszt. Ezért fontos, hogy mindig tartson magánál valamilyen formában cukrot

(glükóz tablettát, kockacukrot). Ügyelni kell arra, hogy a mesterséges édesítőszer hatástalannak. Értesíteni kell az orvost vagy a legközelebbi kórházat, ha a cukor elfogyasztása nem segít vagy kiújulnak a tünetek.

Az alacsony vércukorszint okozta tünetek olykor nem észlelhetők, kevésbé nyilvánvalók vagy rendkívül lassan fejlődnek ki, esetleg a beteg nem észleli időben, hogy lecsökkent a vércukorszintje. Mindez akkor fordulhat elő, ha az idősebb korosztályhoz tartozik és bizonyos (a központi idegrendszerre ható, ill. béta-blokkoló) gyógyszereket szed. Továbbá előfordulhat akkor is, ha bizonyos endokrin betegségekben szenved (mint például a pajzsmirigy rendellenességek, agyalapi mirigy rendellenesség és mellékvese elégtelenség).

Stresszhelyzetben (pl. baleset, műtét, lázas állapot, stb. esetén) az orvos ideiglenesen átállíthatja a beteget inzulin-kezelésre.

Magas vércukorszint (hiperglikémia) okozta tünetek jelentkezhetnek, ha a gliklazid nem csökkenti megfelelően a vércukorszintet; ha a beteg nem tartotta magát az orvos által előírt kezelési tervhez, ha orbáncfű (*Hypericum perforatum*)-tartalmú készítményt szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Gliclada” c. részt), illetve ha különleges stresszhelyzet állt elő. Ilyenkor jelentkezhet szomjúságérzés, gyakori vizeletürítés, szájszárazság, a bőr kiszáradása és viszketése, bőrfertőzések, csökkent teljesítmény.

A vércukorszint megváltozhat (csökkenhet vagy nőhet), amennyiben a gliklazidot olyan antibiotikummal együtt írják fel, amely úgy nevezett fluorokinolont tartalmaz, különösen idős betegeknél. Ilyen esetben kezelőorvos fel fogja hívni a beteg figyelmét a vércukorszint folyamatos ellenőrzésének fontosságára.

Ha a családban előfordult örökletes glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD)-hiány (a vörösvértestek rendellenessége), vagy a beteg tudja magáról, hogy ebben az öröklött betegségben szenved, hemoglobin szintje lecsökkenhet, és a vörösvértestek szétesése (hemolitikus anémia) fordulhat elő. Keresse fel kezelőorvosát, mielőtt ezt a gyógyszert szedni kezdené.

Gyermekek és serdülők

A Gliclada nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mivel nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Gliclada

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatása felerősödhet és az alacsony vércukorszint tünetei jelentkezhetnek, ha a beteg a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- más, magas vércukorszint kezelésére használatos gyógyszerek (szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, GLP-1 receptor agonisták vagy inzulin);
- antibiotikumok (pl. szulfonamidok, klaritromicin);
- magas vérnyomás vagy a szívelégtelenség kezelésére alkalmazott gyógyszerek (béta-blokkolók, ACE-gátlók, pl. kaptopril vagy enalapril);

- gombafertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mikonazol [lásd a „Ne szedje a Glicladát” címmel], flukonazol);
- gyomor- vagy nyombélfekély kezelésére alkalmazott gyógyszerek (H_2 -receptor antagonisták);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek (monoamin-oxidáz-gátlók);
- fájdalomcsillapítók vagy reuma elleni gyógyszerek (fenilbutazon, ibuprofén);
- alkoholtartalmú gyógyszerek.

Gyengülhet a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatása, és magas vércukorszint (hiperglikémia) alakulhat ki a következő gyógyszerek gliklaziddal történő egyidejű alkalmazásakor:

- központi idegrendszeri betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (klórpromazin);
- gyulladáscsökkentők (kortikoszteroidok);
- asztma kezelésére vagy a vajúadás során adott szerek (intravénás szalbutamol, ritodrin és terbutalin);
- az emlőbetegségek kezelésére, erős menstruációs vérzés vagy a méh belsejét képező szövet méhen kívüli beágyazódása (ún. endometriózis) kezelésére alkalmazott gyógyszer (danazol).
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítmények.

A vércukorszint megváltozhat (csökkenhet vagy nőhet), amennyiben a gliklazidot olyan antibiotikummal együtt írják fel, amely úgy nevezett fluorokinolont tartalmaz, különösen idős betegeknél.

A Gliclada fokozhatja a véralvadásgátló szerek (pl. warfarin) hatását.

A beteg beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezd egy újabb gyógyszert szedni. Ha kórházba kerül, említse meg az orvosoknak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, hogy Glicladát szed.

A Gliclada egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A tablettát egy pohár vízzel, a reggeli étkezés időpontjában (és lehetőleg mindennap ugyanabban az időben) kell bevenni. A tabletta bevétele után mindig kell étkezni.

Az alkoholfogyasztás nem javasolt, mivel az alkohol előre meg nem jósolható mértékben módosíthatja a vércukorszint szabályozását. Az alkoholt és az alkoholtartalmú gyógyszereket kerülni kell.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Gliclada terhesség ideje alatt történő alkalmazása nem ajánlott. A kezelőorvos megfelelőbb gyógyszert rendel a beteg számára.

Szoptatás ideje alatt nem szabad szedni a Glicladát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az összpontosító- és reakcióképesség csökkenhet, ha a vércukorszint túlságosan alacsony (hipoglikémiás) vagy túlzottan magas (hiperglikémiás), illetve ha látászavarok lépnek fel ezek eredményeként. Ezért a beteg veszélyeztetheti saját magát és másokat is (pl. ha gépjárművet vezet vagy gépeket kezel). Ezért kérdezze meg kezelőorvosát, hogy vezethet-e gépjárművet, ha:

- gyakran ismétlődnek alacsony vércukorszinttel járó (hipoglikémiás) epizódok,
- kevés az előjele vagy nincs előjele az alacsony vércukorszintnek (hipoglikémiának).

A Gliclada laktózt (tejcukrot) tartalmaz

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

Hogyan kell szedni a Glicladát?

A gyógyszeradagot a kezelőorvos határozza meg a vércukor-, esetleg a vizelet cukorszintje alapján.

A külső tényezők megváltozása (pl. testsúlycsökkenés, életmódváltozás, stressz) vagy a vércukorszint-beállítás javulása esetén szükségessé válhat a gliklazid adagjának módosítása.

Az ajánlott napi adag egyszer 30 mg, legfeljebb 120 mg. A Glicladát egyszeri adagban, reggelizés közben kell bevenni. A dózis attól függ, hogy a beteg miként reagál a kezelésre.

A Gliclada három egyenlő részre osztható, amely a következő adagolást teszi lehetővé: 30 mg (egyharmad Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta), 60 mg (kétharmad Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta), 90 mg (egy teljes Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta) és 120 mg (1 egész és 1 egyharmad Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta). A harmadolás a lenyelés könnyítésére is szolgálhat.

Ha a Gliclada módosított hatóanyagleadású tablettát metforminnal, alfa-glükózidáz-gátlóval, tiazolidindionnal, dipeptid-peptidáz-4-gátlóval, GLP-1 receptor agonistával vagy inzulinval kombinálva kezdik alkalmazni, akkor az orvos határozza meg az egyes gyógyszerek megfelelő adagját egyedileg a beteg számára.

Forduljon kezelőorvosához, aki úgy érzi, hogy a Gliclada hatása túl erős, vagy a gyógyszer nem fejt ki megfelelő hatást.

Az alkalmazás módja: szájon át történő alkalmazásra. A tablettát a csomagolásból a betegtájékoztatóban leírt módon kell kivenni.

A tabletta két párhuzamos, a tabletta felületén körbefutó bemetszéssel van ellátva, melyeknél a tabletta három egyenlő adagra osztható. A tablettát vagy a tabletta harmadolts részét egy pohár vízzel, a reggeli étkezés időpontjában (és lehetőleg mindennap ugyanabban az időben) kell bevenni. A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni, bevétele után mindig kell étkezni.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Glicladát vett be?

Aki túl sok tablettát vett be, azonnal értesítse erről kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórház baleseti/sürgősségi osztályát. A túladagolás tünetei azonosak az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) fentebb ismertetett tüneteivel. A tüneteket azonnal enyhítheti cukor (4-6 kockacukor) vagy cukros ital elfogyasztása, ha ezt kiadós tízórai/uzsonna vagy étkezés követi.

Ha a beteg eszméletlen, azonnal értesíteni kell erről az orvost és hívni a mentőszolgálatot. Ugyanez a teendő akkor is, ha valaki (pl. gyermek) véletlenül vett be a gyógyszerből. Eszméletlen állapotban lévő személynek tilos ételt vagy italt adni.

Gondoskodni kell arról, hogy mindenkor legyen valaki, akit előzőleg tájékoztattak, és aki vészhelyzetben orvost hívhat.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Glicladát?

Fontos, hogy a beteg mindennap szedje a gyógyszerét, mert a rendszeres kezelés hatásosabb. Ha azonban elfelejtette bevenni a Gliclada egy adagját, akkor a következő adagot a megszokott időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Gliclada szedése?

A cukorbetegség általában egész életen át tartó kezelést igényel, ezért a beteg beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná ennek a gyógyszernek a szedését. A kezelés abbahagyása magas vércukorszintet (hiperglikémiát) okozhat, ami megnöveli annak a kockázatát, hogy a cukorbetegség szövődményei kialakuljanak.

Lehetséges mellékhatások

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

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás az alacsony vércukorszint (hipoglikémia). A panaszokat és tüneteket lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban.

Ha ezeket a tüneteket nem kezelik, akkor aluszékonyság, eszméletvesztés és akár kóma is kialakulhat. Ha az alacsony vércukorszinttel járó epizód súlyos vagy elhúzódó annak ellenére, hogy cukor elfogyasztásával átmenetileg sikerül uralnia, azonnal orvosi segítséget kell kérnie.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hasi fájdalom, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek) enyhülnek, ha a Glicladát a javasolt módon, étkezés közben veszik be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A vérképváltozások ritkák (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek). A vörsejtek (pl. vérlemezék, vörösvértestek vagy fehérvérsejtek) számának csökkenéséről számoltak be, melyet

kísérhet sápadtság, elhúzódó vérzés, bevérzés, torokfájás és láz. Ezek a tünetek általában megszűnnek a kezelés abbahagyása után.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Bőrreakciók, úgymint bőrkíütés, vörösség, viszketés, csalánkiütés, angioödéma (a szövetek gyors megduzzadása a szemhéjon, ajkakon, a szájbán, nyelven vagy a torokban, ami légzési nehezítettséget okozhat) kialakulásáról számoltak be. A bőr vörössége nagy területre is kiterjedhet, és a bőr lehámlásához vezethet. Elvértve súlyos túlérzékenységi reakciók is előfordultak (úgynevezett DRESS szindróma): kezdetben influenzaszerű tünetek jelentkeznek kiütésekkel az arcon, amit kiterjedt bőrkíütések és magas láz követnek.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Szórványosan beszámoltak májműködési zavarokról (a májenzimek szintjének emelkedése, májgyulladás), melyek a bőr és a szem sárgára színeződését okozhatják. Ha ez kialakul, a beteg azonnal keresse fel orvosát. A tünetek általában megszűnnek a gyógyszer leállítása után. Az orvos fogja eldönteni, hogy leállítja-e a kezelést.

Szembetegségek és szemészeti tünetek.

Átmeneti látászavarok is előfordulhatnak, különösen a kezelés kezdetén. Ezt a hatást a vércukorszint változásai idézik elő.

A tünetek általában megszűnnek a gyógyszer leállítása után.

Amint más szulfonilureák adagolásakor, a következő nemkívánatos hatásokat figyelték meg: esetenként a vörsejtek számának jelentős változásait és allergiás érgyulladást, a vér nátriumszintjének csökkenését, a májenzimek szintjének emelkedését, májkárosodás tüneteit (pl. sárgaság), májgyulladást; bár ez az esetek zömében megszűnt a szulfonilurea elhagyása után, szórványos esetekben életveszélyes májelégtelenséghez vezethet.

Hogyan kell a Glicladát tárolni?

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, de a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó és a gyermekektől elzárva tartandó!

Első felbontás után: A tabletta a buborékcsoomagolásból kivéve legfeljebb 25°C-on tárolandó és 7 napon belül felhasználandó.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. július 15-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Krka d.d., Szlovénia.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (7) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, hibrid beadvány) került kiadásra. A Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tablettának a megfelelő adagban adott referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta (Servier) volt, mely Magyarországon Diaprel 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta néven van forgalomban.

A referens készítmény nem rendelkezik 90 mg-os hatáserősséggel, noha az adagolása lehetővé teszi 90 mg egyszeri dózis alkalmazását. A beadvány ezért hibrid jogalapú.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kisebb hatáserősségű Gliclada 30 mg módosított hatóanyag-leadású tablettája 2008 óta, a Gliclada 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta 2012 óta forgalomba hozatalra engedélyezett Magyarországon.

A készítmény hatóanyaga a gliklazid.

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta javallata: nem inzulin-dependens (2-es típusú) diabetes mellitus kezelése felnőttek esetén, ha a diétás megkorlátozások, testmozgás és testsúlycsökkentés önmagában nem elegendő a vércukorszint beállításához.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta hibrid jogalappal benyújtott gyógyszer-készítmény, gliklazidot tartalmaz hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta (Servier) volt (a vizsgálatot 1,5 tablettával végezték).

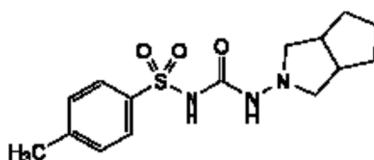
II.2 Hatóanyag

A gliklazid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP-ek) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): gliklazid

Kémiai név: 1-(hexahidrociklopenta [c] pirrol-2 (1*H*)-il)-3-[(4-metilfenil) szulfonil] urea

Szerkezet:



A gliklazid fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, jól oldódik metilén-kloridban, alig oldódik acetonban, kevésbé oldódik etanolban. 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-maradéokra és újra-vizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldhatósága miatt a részecskeméret-eloszlásra is megállapított 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.

Az egyik hatóanyaggyártótól származó hatóanyag esetén a CEP-en megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A másik hatóanyaggyártótól származó hatóanyag esetében a stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kapszula alakú, mindkét oldalán enyhén domború felületű, metszett élű tabletta, egyik oldalán G90 jelöléssel. Hossza: 17-17,5 mm, szélessége: 4,6-5,4 mm

Csomagolása: OPA/Al/PVC//Al vagy OPA/Al/PVC//PET/Al buboréksomagolás.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező Gliclada 60 mg módosított hatóanyagleadású tablettánál nagyobb hatásereőségű, de ugyanolyan összetételű és minőségű készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, laktóz-monohidrát és hipromellóz.

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

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (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 bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó”.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja hibrid. Forgalomban lévő, referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség bizonyítására alapozott.

A gliklazid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

III.2 Farmakológia

A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású szulfonilurea-származék, orális antidiabetikum, melynek hatóanyaga egy N-tartalmú és egy endociklikus-kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűben különbözik a többi rokonvegyülettől.

A gliklazid az által csökkenti a vércukorszintet, hogy serkenti a Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek inzulinszekrécióját. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás növekedése kétéves kezelés után is megmarad.

III.3 Farmakokinetika

A gliklazid teljes mértékben felszívódik. Plazmafehérjékhez való kötődése kb. 95%-os. Elsősorban a májban metabolizálódik és a vizeletben választódik ki. A vizeletben a változatlan forma részaránya 1%-nál kevesebb.

A táplálékbevitel nem befolyásolja a felszívódás ütemét vagy mértékét.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal végzett 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 kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

Hivatkozó, bioegyenértékűségre alapozott hibrid beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a gliklazid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyagleadású tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A gliklazid ismert, vércukorcsökkentő hatású szulfonilurea, 2-es típusú diabetesben használatos. A beadvány a megfelelő adagban adott referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott. A beadvány klinikai része tehát erre és irodalmi összefoglalókra szorítkozik.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A gliklazid teljes mértékben felszívódik. A táplálékbevitel sem a felszívódás ütemét, sem annak mértékét nem befolyásolja.

A plazmaszint az első 6 órában progresszíven emelkedik, elér egy platót, ami az alkalmazást követően 6-12 órán át fennmarad. Az intraindividuális variabilitás csekély. Plazmafehérjékhez való kötődése kb. 95%-os. A megoszlási térfogat kb. 30 liter.

A gliklazid elsősorban a májban metabolizálódik, és a vizeletben választódik ki; a vizeletben kevesebb, mint 1% a változatlan forma. A plazmában nem mutattak ki aktív metabolitokat. A gliklazid eliminációs felezési ideje 12 és 20 óra között változik.

Idős betegeken nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek klinikai szempontból jelentős megváltozását.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A referencia-készítmény a Diamicon Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta (Servier) volt. A teszt-készítmény bioegyenértékűségét a megfelelő adagban adott referencia-készítménnyel három randomizált, keresztezett elrendezésű vizsgálatban ellenőrizték. A három vizsgálat az adagolás módjában különbözött egymástól. Az első vizsgálat egyszeri adagolású vizsgálat volt éhgyomorra. A második vizsgálat szintén egyszeri adagolású vizsgálat volt, de az önkéntesek 1000 kcal-t tartalmazó standard reggeli fogyasztása után vették be a tablettákat. A harmadik vizsgálat egy fenntartó adagolású vizsgálat volt. A plazma vérszintjének meghatározása a hetedik napon történt napi egyszeri adagolás mellett. Ebben az esetben az önkéntesek 500 kcal-t tartalmazó reggeli fogyasztása után vették be a tablettákat.

A gliklazidot a plazmában validált HPLC/MS/MS eljárással határozták meg.

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

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

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-T} , C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén C_{min} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_{0-T} és C_{max} (fenntartó adagolás esetén a C_{min} is) konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00%-125.00% intervallumba estek.

Az eredmények, a megfelelő konfidencia intervallumok:

Egyszeri adagolás - éhgyomor

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_T	100.719	92.800-109.314
C_{max}	92.19	84.852-100.163

Egyszeri adagolás - teltyomor

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_T	103.88	94.25-104.28
C_{max}	108.93	101.08-114.33

Fenntartó adagolású vizsgálat

Farmakokinetikai paraméter	Arány %	Konfidencia-intervallum %
AUC_T	103.16	100.49-105.91
C_{max}	101.86	98.60-105.23
C_{min}	101.60	95.56 – 108.02

Értékelés: az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_t , C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén a C_{min} megfelelő konfidencia-intervallumai a 80.00-125.00% intervallumba estek. Ennek alapján a Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta bioegyenértékűsége a megfelelő adagban adott referens készítménnyel bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

A gliklazid hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Hivatkozó és bioegyenértékűsége alapozott beadvány esetében erre nincs szükség.

A gliklazid vércukorszint csökkentő hatású szulfonilurea, orális antidiabetikum. Serkenti a Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinszekrécióját, aminek következtében csökken a

vércukorszint. A postprandiális inzulin- és C-peptid elválasztás növekedése kétéves kezelés után is megmarad.

A jelzett metabolikus tulajdonságokon túlmenően a gliklazid haemovascularis tulajdonságokkal is rendelkezik, csökkenti a diabeteses szövődmények kialakulásában vélhetően szerepet játszó microthrombosit.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez a jelen beadvány-típus esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

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	- Hypoglycaemia fokozott kockázata a gliklazid és mikonazol, fenilbutazon, alkohol, más antidiabetikumok, béta-blokkolók, flukonazol, ACE-gátlók, H2-receptor antagonisták, MAO-gátlók, szulfonamidok, klaritromicin, és nem szteroid gyulladásgátlók egyidejű alkalmazásakor. - Alkalmazás szoptatás alatt. - Alkalmazás súlyos vese- és májelégtelenségben.
Fontos lehetséges kockázatok	- Haemolyticus anaemia kockázata G6PD-hiányos betegeknél. - Gliklazid egyidejű alkalmazása véralvadásgátlókkal.
Hiányzó információ	Alkalmazás gyermekeknél.

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 intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérlőirataiban találhatóak.

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.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, bioegyenértékűség igazolására alapozott beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta bioegyenértékűségét a megfelelő adagban adott Diamicron Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettával (Servier), mely Magyarországon Diaprel 60 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta néven van forgalomban, a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a gliklazid orális antidiabetikum hatóanyag hibrid készítménye. A kérelmező forgalomban lévő, referens gyógyszerre hivatkozott, amelynek nincs 90 mg-os hatáserőssége.

A kért javallat: nem inzulin-dependens (2-es típusú) diabetes mellitus kezelése felnőttek esetén, ha a diétás megkorlátozások, testmozgás és testsúlycsökkentés önmagában nem elegendő a vércukorszint beállításához.

A Gliclada 90 mg módosított hatóanyag-leadású tabletta bioegyenértékűségét – a megfelelő adagban adott – Diamicon Uno 60 mg módosított hatóanyag-leadású tablettával (Servier) a kérelmező bizonyította.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A gliklazidra 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 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 OGYÉI/	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
IB B.II.e.1.a.1 a termék közvetlen csomagolóanyagának változása	37052-1/2016	igen	2016. július 15.	2016. augusztus 13.	engedélyezve	nem
IB B.II.a.1.b a tablettán az azonos dózisokra való oszthatóságot biztosító törővonal változása	37053-1/2016	igen	2016. július 15.	2016. augusztus 13.	engedélyezve	nem
IB C.1.2.a a kísérőiratok változása (új mellékhatás felvétele) a referens gyógyszer kísérőirataival való harmonizáció érdekében	20330-20333-1/2016	igen	2016. április 15.	2016. május 14.	engedélyezve	nem