



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:

DrotavEP Forte

80 mg tabletta

(drotaverin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma zrt.

Kelt: 2016. július 8.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	6
I. Bevezetés	7
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	8
II.2 Hatóanyag	8
II.3 Gyógyszerkészítmény	9
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	10
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	11
III.2 Farmakológia	11
III.3 Farmakokinetika	11
III.4 Toxikológia	11
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	11
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	12
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	13
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	13
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	13
IV.3 Farmakodinámia	14
IV.4 Klinikai hatásosság	14
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	15
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	15
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	15
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	16
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	17
V.2 Osztályozás	17
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	17
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 DrotavEP Forte 80 mg 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 az ExtractumPharma zrt.

A készítmény hatóanyaga 80 mg drotaverin-hidroklorid tablettánként.

Egyéb összetevők: magnézium-sztearát, talkum, povidon K-25, kukoricakeményítő és laktóz-monohidrát.

Sárga vagy zöldes-sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán mélynyomású „80” jelzéssel ellátott tabletták PVC/Al buboréksomagolásban és dobozban.

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta görcsoldó készítmény, és a következő betegségek esetén alkalmazható:

- simaizomgörcsök az epeutakat érintő megbetegedésekben: epekövesség, az epehólyag vagy az epeutak gyulladása;
- húgyúti eredetű simaizomgörcsök: húgyúti (vese-, húgyvezeték) kövesség, vesemedence-gyulladás, húgyhólyag-gyulladás, húgyhólyaggörcs;
- kiegészítő kezelésként:
 - gyomor-bélrendszeri simaizomgörcsök esetén: gyomor- és nyombélfekély, gyomornyálkahártya-gyulladás, a gyomorszáj és gyomorkapu záróizmának görcse, vékony- és vastagbélgyulladás, az irritábilis bél szindróma (bélműködési zavar) görcsös székrekedéses, illetve a has- és belpuffadással járó formái esetén,
 - bizonyos fejfájások esetén (tenziós típusú),
 - nőgyógyászati megbetegedésekben: fájdalmas menstruáció vagy menstruációs görcs.

Tudnivalók a DrotavEP Forte 80 mg tabletta szedése előtt

Ne szedje a DrotavEP Forte 80 mg tablettát

- aki allergiás a drotaverinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek súlyos máj-, vese- vagy szívelégtelensége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A beteg a DrotavEP Forte 80 mg tabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ugyanis alacsony vérnyomású betegeknél a készítmény alkalmazása fokozott óvatosságot igényel.

Egyéb gyógyszerek és a DrotavEP Forte 80 mg tabletta

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

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta levodopával együtt adva, annak a Parkinson-kór tüneteit csökkentő hatását gyengíti, illetve a vázizom-merevség és a remegés súlyosbodhat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Állatkísérletes és emberek körében végzett vizsgálatok alapján, terhesség alatt való alkalmazása esetén, az anyát, ill. a magzatot károsító hatása nem volt kimutatható. Mindazonáltal terhességben való alkalmazása fokozott óvatosságot és orvosi elbírálást igényel.

Kellő vizsgálati eredmények hiányában szoptatás idején alkalmazása nem ajánlott.

A termékenységre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta szokásos adagja nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Bevételét követően jelentkező szédülés esetén azonban kerülni kell a veszélyes helyzeteket, és tartózkodni kell a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől.

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta laktózt tartalmaz

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

Hogyan kell szedni a DrotavEP Forte 80 mg tablettát?

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek naponta 120-240 mg (2-3 részletben), szükség esetén használni kell a DrotavEP 40 mg tabletta készítményt is a megfelelő egyszeri dózis eléréséhez.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A drotaverinnel nem folytattak klinikai vizsgálatot gyermekkorban. Amennyiben drotaverin alkalmazása szükséges, 12 éves kor felett legfeljebb napi 2 tabletta adható 1-2 részletben.

Mit tegyen, aki az előírtnál több DrotavEP Forte 80 mg tablettát vett be?

Keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi ügyeletet, mivel a drotaverin jelentős túladagolása szívproblémákat (szívritmus- és ingerületvezetési zavarokat) okozhat, esetenként végzetes kimenetellel. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszer dobozát, hogy megmutathassa az orvosnak.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a DrotavEP Forte 80 mg tablettát?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a DrotavEP Forte 80 mg tabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány ritkán előforduló (10 000-ből 1-10 beteget érintő) mellékhatás súlyos következményekkel is járhat. Aki az alább felsorolt bármely mellékhatás kialakulását észleli, ne szedje tovább a DrotavEP Forte 80 mg tablettát és azonnal értesítse kezelőorvosát: angioödéma, mely a bőr mélyebb rétegeinek hirtelen kialakuló duzzanatával jár, és érintheti a torkot, a szemhéjakat, ajkakát és a nemi szerveket is.

Egyéb mellékhatások: ritka mellékhatások (10 000-ből 1-10 beteget érinthetnek):

- allergiás reakciók (csalánkiütés, kiütés, viszketés),
- fejfájás, szédülés, álmatlanság,
- szívdobogásérzés,
- vérnyomáscsökkenés,
- hányinger, székrekedés.

Hogyan kell a DrotavEP Forte 80 mg tablettát tárolni?

Legfeljebb 25°C-on az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a DrotavEP Forte 80 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. június 10-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a DrotavEP Forte 80 mg 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 az ExtractumPharma zrt.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, családbővítési kérelem, generikus jogalap) került kiadásra. A DrotavEP Forte 80 mg tabletta engedélykérelme a DrotavEP 40 mg tabletta készítmény családbővítési kérelme, amely készítmény Magyarországon 2013 óta van forgalomban.

A DrotavEP Forte 80 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét biohasznosulási vizsgálattal igazolták. Az originális készítmény a No-Spa forte tabletta (Sanofi-Aventis Zrt.), amely Magyarországon 1998 óta van forgalomban.

A DrotavEP 40 mg hatáserősség engedélyezésekor benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye és a 80 mg hatáserősségre vonatkozó vizsgálat alól való mentesség ("biowaiver") igazolása alapján DrotavEP Forte 80 mg tabletta bioegyenértékűnek tekinthető az originális készítménnyel.

A készítmény hatóanyaga a drotaverin-hidroklorid.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek az eredeti készítmény javallataival:

- simaizomgörcsök biliáris eredetű megbetegedésekben: cholecystolithiasis, cholangiolithiasis, cholecystitis, pericholecystitis, cholangitis, papillitis;
- húgyúti eredetű simaizomgörcsök: nephrolithiasis, ureterolithiasis, pyelitis, cystitis, hólyagtenesmus;
- adjuvánsként:
 - gastrointestinalis eredetű simaizomgörcsök esetén: ulcus ventriculi és duodeni, gastritis, cardia- és pylorusspasmus, enteritis, colitis, irritabilis colon syndroma spastikus obstipatiós, illetve meteoristikus formái esetén,
 - tenziós típusú fejfájásokban,
 - gynaecologiai megbetegedésekben: dysmenorrhoea.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta gyógyszerkészítmény drotaverin-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a No-Spa 40 mg tabletta (Sanofi Aventis Zrt.) volt.

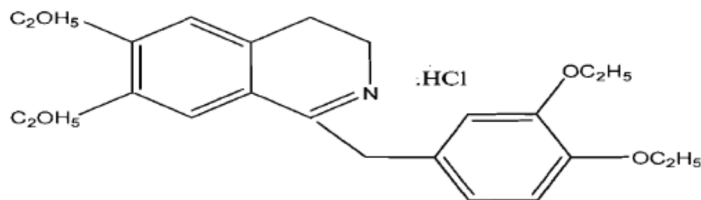
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): drotaverin-hidroklorid

Kémiai név: 1-(3,4-dietoxibenzilidén)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin hidroklorid

Szerkezet:



A drotaverin-hidroklorid világossárga vagy zöldessárga, szagtalan kristályos por. Vízben alig, de kloroformban és 95%-os alkoholban oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményrendszerrel dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosság-vizsgálat, tartalmi meghatározás, olvadáspont, pH, víztartalom, szárítási veszteség, szulfáthamu, nehézfém-tartalom, szennyezők és oldószermaradékok mennyiségi vizsgálata.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatójával – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: laktózmomohidrát, kukoricakeményítő, povidon K-25, magnézium-sztearát és talkum.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény 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 készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A termék külleme: sárga vagy zöldes-sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán mélynyomású „80” jelzéssel ellátott tabletta.

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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

Csomagolás: a tabletták PVC/Alu buboréksomagolásban és dobozban vannak.

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják az 15 hónap lejáratí időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 25°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.”

A készítmény SmPC-je, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A drotaverin-hidroklorid 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 szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A drotaverin spazmolitikus hatását közvetlenül a simaizomzatra fejti ki. Hatásmechanizmusában a foszfodiészteráz enzim gátlása következtében megnövekedő cAMP-szint a meghatározó, ami a miozin-könnnyű-lánc-kináz enzim (MLCK) inaktiválása révén vezet a simaizom ellazulásához. A drotaverin spazmolitikus hatását kimutatták patkányon, nyúlön és kutyán végzett in vitro és in vivo vizsgálatokban.

III.3 Farmakokinetika

Az állatkísérletes vizsgálatok szerint a drotaverin farmakokinetikai jellemzői lényegesen nem térnek el az emberi szervezetre jellemzőktől. *Per os* adva gyorsan felszívódik a vékonybélből. A plazmában nagy mennyiségben plazmafehérjékhez kötődik. A májban metabolizálódik. Döntően metabolitjai formájában ürül, a vizeletben változatlan formában nem mutatható ki.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan az LD₅₀ értékeket és szaporodásbiológiai vizsgálatok eredményeit tartalmazza a dokumentáció. Új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra, ilyen vizsgálatok elvégzése nem is volt indokolt, mivel a hatóanyagot nagyon régóta alkalmazzák, ezért biztonságossága igazolt.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, amely 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 a drotaverin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

Az originátor készítmény a No-Spa forte 80 mg tabletta.

A DrotavEP Forte 80 mg tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A drotaverin indikációja az epe és húgyutak simaizomgörcseinek oldása. Adjuvánsként adható nőgyógyászati és gasztrointesztinális betegségekhez társuló simaizomgörcsök oldására, valamint tenziós fejfájásban.

A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott, szakirodalmi összefoglalókkal kiegészítve. A drotaverin humán farmakodinámiás, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, így a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A drotaverin szérum-csúcskoncentrációját a per os beadást követő 45-60. perc között éri el. A plazmában nagy mennyiségben (95-98%) albuminhoz, alfa- és béta-globulinhoz kötődik.

A drotaverin first-pass metabolizmusa után a beadott dózis 65%-a éri el változatlan formában a szisztémás keringést. A májban metabolizálódik. 72 óra alatt gyakorlatilag kiürül a szervezetből, kb. 50 %-ban a vizelettel és kb. 30 %-ban a széklettel. Döntően metabolitjai formájában ürül, a vizeletben változatlan formában nem mutatható ki.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétkarú keresztezett vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be két-két tablettát a teszt-, illetve a referens készítményből.

Teszt készítmény: DrotavEP 40 mg tabletta (ExtractumPharma zrt.).

Referens készítmény: No-Spa® 40 mg tabletta (Sanofi-Aventis).

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

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a helyes klinikai gyakorlat (GCP) vonatkozó követelményeinek.

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

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény

(teszt, T) és az originális készítmény (referens, R) kinetikai paramétereinek átlag arányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_t és a C_{max} konfidencia intervallumai a kiindulási skálán a 0.8-1.25 intervallumba estek.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R)	Konfidencia-intervallum
AUC _t	1.01	0.91 – 1.12
C _{max}	1.07	0.96 -1.19

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredményei alapján a vizsgálatban alkalmazott Teszt készítmény (DrotavEP 40 mg tabletta) bioegyenértékűnek tekinthető a referens készítménnyel (No-Spa® 40 mg tabletta), 80 mg dózisban történő bevétel esetén, felnőttekben, éhgyomri körülmények között.

A vizsgálat során új nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

A kérelmező bioekvivalencia-vizsgálat alóli mentességet (biowaiver) kért a 80 mg hatáserősségre. Elvégezték a 40 mg (biobatch) és a fejlesztett 80 mg hatáserősségű gyártási tételekre a kioldódási profilok f₂ alapján történő összehasonlítását, a 15 percnél kapott kioldódási százaléktételekre pH=6.8 kioldódási közegben. Az eredmények igazolták a kioldódási profilok hasonlóságát, így a biowaiver kérelem elfogadásához szükséges összes kritérium teljesült. A biowaiver kérelmet igazolták a 80 mg hatáserősségre a vonatkozó útmutató (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, 2010.) szerint.

IV.3 Farmakodinámia

A tabletta hatóanyagának hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

A drotaverin *in vitro* a foszfodiészteráz IV (PDE IV) enzimet gátolja anélkül, hogy a PDE III és PDE V izoenzimeket blokkolná. A PDE IV tűnik a legfontosabbnak a simaizom kontrakciós aktivitásának gátlásában, aminek alapján a PDE IV szelektív gátlása hasznos a hypermotilitásos kórállapotok és különböző, a gasztrointesztinális traktus simaizom spazmusával járó betegségek esetében. A szívizomban és az erek simaizmaiban a c-AMP hidrolízisét a PDE III izoenzim végzi, ami magyarázatot szolgáltat arra, hogy a drotaverin hatásos spasmolyticum lehet anélkül, hogy jelentős szív-érrendszeri mellékhatása, vagy jelentős terápiás aktivitása lenne erre a szervrendszerre.

IV.4 Klinikai hatásosság

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

Húgyúti eredetű simaizomgörcsök, irritábilis bélszindróma kezelésében és dysmenorrhoea adjuváns kezelésében a legújabb szakirodalmi klinikai vizsgálatok eredményei is igazolják a készítmény hatékonyságát az előírt adagolásban.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető. A legújabb szakirodalmi klinikai vizsgálati adatok is igazolják a készítmény biztonságosságát.

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

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Hipotónia. Allergiás reakciók. Túladagolás kapcsán felmerülő kardiotoxicitás.
Fontos lehetséges kockázatok	Laktóz-intolarenia. Kölcsönhatás levodopával.
Hiányzó információ	Gyermekekben történő alkalmazás. Súlyos májelégtelenség. Súlyos veseelégtelenség. Súlyos szívelégtelenség.

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.

Kockázatsökkentő 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 kockázatsökkentés 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 közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A DrotavEP Forte 80 mg tabletta bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető No-Spa forte tablettával (Sanofi-Aventis Chinoín, Hungary) 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 drotaverin generikus készítménye. A kért javallatok:

- simaizomgörcsök biliáris eredetű megbetegedésekben: cholecystolithiasis, cholangiolithiasis, cholecystitis, pericholecystitis, cholangitis, papillitis;
- húgyúti eredetű simaizomgörcsök: nephrolithiasis, ureterolithiasis, pyelitis, cystitis, hólyagtenesmus;
- adjuvánsként:
 - gastrointestinalis eredetű simaizomgörcsök esetén: ulcus ventriculi és duodeni, gastritis, cardia- és pylorusspasmus, enteritis, colitis, irritabilis colon syndroma spastikus obstipatiós, illetve meteoristikus formái esetén,
 - tenziós típusú fejfájásokban,
 - gynaecologiai megbetegedésekben: dysmenorrhoea.

A DrotavEP Forte 80 mg filmtabletta bioegyenértékűnek tekinthető az originális készítménnyel (No-Spa forte tabletta, Sanofi-Aventis Zrt.) a DrotavEP 40 mg hatásereőség engedélyezésekor benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye és a 80 mg hatásereőségre vonatkozó bioekvivalencia-vizsgálat alóli mentesség ("biowaiver") igazolása alapján.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is 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	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: