



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:

Imatinib Onkogen
100 mg kemény kapszula

(imatinib)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.

Kelt: 2017. május 30.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	13
II.2 Hatóanyag.....	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	16
III.2 Farmakológia.....	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	19
IV.3 Farmakodinámia	20
IV.4 Klinikai hatásosság.....	21
IV.5 Klinikai biztonságosság	21
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	22
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	23
V.2 Osztályozás.....	24
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	24
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 az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula 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 Onkogen Kft.

A készítmény hatóanyaga az imatinib (imatinib-mezilát formájában). Minden egyes Imatinib Onkogen kapszula (a továbbiakban: Imatinib Onkogen) 100 mg imatinibnek megfelelő imatinib-mezilátot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, talkum és magnézium-sztearát. A kapszulatok burka titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172) és zselatin.

Az Imatinib Onkogen barnás-narancssárgás keményszselatin kapszula, hosszúsága 19 mm. A kapszula tartalma fehér-halványsárga vagy sárgásbarna por.

Csomagolása: PVC/PVDC/Al buboréksomagolás.

Imatinib Onkogen a kóros sejtek szaporodását gátolja, az alábbi kórképek kezelésére szolgál (ezek a rák egyes típusait írják le):

- Felnőtt- és gyermekkorban:
 - Krónikus mieloid leukémia (CML). A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.
 - Filadelfia kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL). Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Onkogen gátolja e sejtek szaporodását.
- Ezen kívül felnőttkorban az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:
 - Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD). Ezek a vér betegségek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Onkogen gátolja az ilyen sejtek szaporodását e betegségek bizonyos altípusában.
 - Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL). Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Onkogen gátolja az ilyen sejtek szaporodását e betegségek bizonyos altípusában.
 - Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP). A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Onkogen e sejtek szaporodását gátolja.

Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez a betegek is hozzájárulhatnak a tudomásukra jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

Tudnivalók az Imatinib Onkogen szedése előtt

Az Imatinib Onkogen-t kizárólag olyan orvos rendelheti, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Ne szedje az Imatinib Onkogen-t aki allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Aki úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további útmutatásért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Onkogen szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- akinek máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak;
- aki levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt;
- akinek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Onkogen a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Az Imatinib Onkogen-nel való kezelés során a beteg azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Onkogen a beteg testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt szedi az Imatinib Onkogen-t, a beteget kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Onkogen CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti, CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány, Imatinib Onkogen-t szedő gyermek vagy serdülő növekedése a normálisnál lassúbb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Onkogen

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (például a paracetamol) és a gyógynövény-készítményeket (például az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Onkogen hatását. Ezt növelhetik és csök-

kenthetik is, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Onkogen hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Onkogen ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg vérrögképződést gátló (vérhígító) gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

- az Imatinib Onkogen nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha szedése egyértelműen szükséges, mert károsíthatja a gyermeket. Az orvos megbeszéli a beteggel a terhesség ideje alatti Imatinib Onkogen-kezelés lehetséges kockázatait;
- a fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt;
- nem szabad szoptatni az Imatinib Onkogen-kezelés időtartama alatt;
- javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Onkogen-t szednek, beszéljenek erről kezelőorvosukkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A beteg a gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet, vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Hogyan kell szedni az Imatinib Onkogen-t?

A kezelőorvos azért rendelt Imatinib Onkogen-t a betegnek, mert az súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Onkogen segíthet a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban ehhez az szükséges, hogy a beteg a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg a kezelőorvos előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nem szabad idő előtt abbahagyni az Imatinib Onkogen szedését, hacsak az orvos úgy nem rendelkezik. Aki nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

Mennyi Imatinib Onkogen-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Akit CML miatt kezelnek, annak a szokásos kezdő adag – az állapotától függően – 400 mg vagy 600 mg:

- 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni,

- 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni.

Akit Ph-pozitív ALL miatt kezelnek: a kezdő dózis 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni.

Akit MDS/MPD miatt kezelnek: a kezdő dózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni.

Akit HES/CEL miatt kezelnek: a kezdő dózis 100 mg, melyet 1 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni. Attól függően, hogy a betegség miként reagál a kezelésre, az orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db kapszula formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni.

Akit DFSP miatt kezelnek: a dózis napi 800 mg (8 kapszula), amelyet reggel 4 db kapszula és este 4 db kapszula formájában kell bevenni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az alkalmazandó Imatinib Onkogen mennyiség a gyermek állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összes dózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (a felét reggel, a másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Onkogen -t?

Az Imatinib Onkogen-t étkezés közben kell bevenni. Ez segít elkerülni az Imatinib Onkogen szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.

A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni. Ne, szabad kinyitni vagy összetörni a kapszulát, csak abban az esetben, ha a beteg (pl.: gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni. Ilyenkor a kapszulák felnyithatók, és a port bele kell önteni egy pohár tiszta vízbe vagy pl. almalébe.

Aki terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal alaposan kezet kell mosni.

Mennyi ideig kell szedni az Imatinib Onkogen-t?

Az Imatinib Onkogen-t naponta kell szedni mindaddig, amíg a kezelőorvos azt előírja.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Imatinib Onkogen-t vett be?

Aki véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Imatinib Onkogen-t?

Aki elfelejtett egy adagot, vegye azt be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot. Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, aki az alábbiak közül bármelyiket észleli.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) vagy gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

- gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Onkogen hatására a szervezet vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Onkogen csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal a beteg könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ami sérülés nélkül jelentkezik).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) vagy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

- mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdő-rendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, a bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (a gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (vese-rendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy járási nehézség.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (a cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.

- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának a jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vörösbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi tesztteredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

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

- kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (a sárgaság tünetei), kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha a betegnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

További lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

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

- a tenyér és a talpkivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Lassúbb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Hogyan kell az Imatinib Onkogen-t tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. március 10-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

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

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Országos Gyógyszerészeti és Élelmezési-egészségügyi Intézet engedélyezte az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a központosított eljárásban engedélyezett Glivec 100 mg hard capsules (Novartis) volt, mely Magyarországon is forgalomban van.

A készítmény hatóanyaga az imatinib (imatinib-mezilát formájában).

A termék javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukémiás (CML) gyermekek kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba;
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben lévő gyermekek kezelése;
- Ph+ CML-es blasztos krízisben lévő felnőttek kezelése;
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukémiás (Ph+ALL) felnőtt és gyermekgyógyászati betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve;
- recidívált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként;
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése;
- FIP1L1-PDGFR α -átrendeződéssel járó, előre haladott hypereosinophilia-szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

Az Imatinib Onkogen alkalmazása javallott továbbá:

- felnőttek Kít (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gasztrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére;
- olyan felnőtt betegek Kít (CD 117) pozitív gasztrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony;

- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatásosságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás-mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendezéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

Az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmény imatinib-mezilátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet, valamint a 2001/83/EK irányelv 10(1) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz (generikus) kérelmet.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Glivec 100 mg kemény kapszula (Novartis Europharm Ltd., Egyesült Királyság) volt.

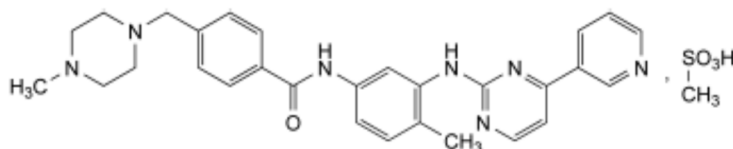
II.2 Hatóanyag

Az imatinib-mezilát 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): imatinib-mezilát

Kémiai név: 4-[(4-Metil-1-piperazinyi)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino] fenil]benzamid metánszulfonát

Szerkezet:



Az imatinib-mezilát fehér vagy csaknem fehér, kissé barnás vagy sárgás por, vízben bőségesen oldódik; etanolban (96%) kevésbé oldódik; metilénkloridban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára hajlamos.

A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaznak oldószer-maradékokra, mikrobiológiai tisztaságra, és nehézfém-tartalomra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. imatinib-mezilát egyedi cikkelyére vonatkozó illetve 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 referenciaanyagokat 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 készítmény külleme: barnás-narancssárgás 19 mm hosszú keményszelatin kapszula. A kapszula tartalma fehér-világossárga vagy barnás-sárga por.

Csomagolása: kapszulák PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez 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: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, talkum és magnézium-sztearát. A kapszulahéj zselatint, vörös vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172) és titán-dioxidot (E171) tartalmaz.

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 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 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 mellékelték.

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

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: „Legfeljebb 25 °C-on tárolandó”.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula 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 készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. Forgalomban lévő, referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség bizonyítására alapozott.

Az imatinib 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

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, daganatellenes szer, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén-receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib az e receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket is képes gátolni.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyagra vonatkozóan új farmakokinetikai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület, ismert farmakokinetikai tulajdonságokkal.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan 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 imatinib farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Imatinib Onkogen 100 mg kemény kapszula készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket is képes gátolni.

A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az imatinib farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1., a 7., vagy a 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi állapotba került.

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma-imatinib AUC-szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kismértékben csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebészi beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag alkalmazott koncentrációkban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoprotein-savhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

A fő keringő metabolitja emberben az N-demetilált piperazin-származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. Ennek a metabolitnak a plazma AUC-értéke az imatinibének mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezik a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kisszámú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, amely az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol,

hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC_{50} 50 μ mol) és a flu-konazol (IC_{50} 118 μ mol) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátló hatást, ami klini-kai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kom-petitív inhibitora. A K_i humán máj microsomákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegeknél az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 μ mol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5-me-diált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M) kompetitív gát-lásának eredményeképpen gátolja a paclitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegeknél várt imatinib-plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem vár-ható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paclitaxellel.

A bevitt vegyület visszamérésével a 14 C-gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevitelét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

- bioegyenértékűségi vizsgálat, a szponzor közlése szerint megfelelt a GCP-követelmé-nyeknek (*CHMP/ICH/135/95 ICH Topic E6*), az ide vonatkozó ICH útmutatóknak, va-lamint a Helsinki Deklarációnak.

A vizsgálat *célja*: A teszt- (T) és a referens (R) készítmény (Glivec 100 mg kemény kapszula, Novartis) bioegyenértékűségének vizsgálata egyszeres dózissra vonatkozóan, teltgyomri esetben, az ide vonatkozó ICH-útmutatók szerint, valamint a vizsgálati ké-szítmények biztonságosságának és tolerálhatóságának meghatározása.

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egy-szeres dózisé, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett teltgyomri vizsgálat, megfelelő kimo-sási periódussal, egészséges felnőtt önkéntesekben.

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

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max} , $AUC_{(0-t)}$;
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: $AUC_{(0-\infty)}$, t_{max} , residual area (%), λ_z , $t_{1/2}$.

Az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutatónak megfelelően végezték el a teszt- és referens-kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és statisztikai ösz-szehasonlításukat:

- leíró statisztikák a teszt. és referens-készítmény elsődleges és másodlagos paramé-tereire átlag, szórás, medián, range, %CV (variációs koefficiens);
- nem-lineáris eloszlású adatok log-transzformációja az ANOVA analízis előtt (AUC és C_{max});

- parametrikus ANOVA elemzés, amelyben a faktorok: készítmény, szekvencia, periódus, önkéntes a szekvenciába ágyazva (GLM), mint fix faktorok. Az elemzés kétoldali, 5%-os szignifikancia-szinten az elsődleges paraméterekre ($\alpha=0.05$);
- 90%-os konfidencia intervallum meghatározás a teszt- és referens-csoportátlagok arányára (mint pontbecslésre) az elsődleges paraméterek esetében;
- T_{max} analízis nem-paraméteres módszerrel (Wilcoxon).

Bioegyenértékűségi kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt- és referencia kezelések LS (least squares, legkisebb négyzetek) átlagai arányának 90%-os konfidencia-intervalluma benne van a 80.00-125.00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

Eredmények: a farmakokinetikai paraméter-átlagok arányaira
pontbecslés és 90% konfidencia intervallum:

Farmakokinetikai paraméter	Pontbecslés (T/R)	Konfidencia-intervallum
AUC _{0-t}	98,17	94,42 – 102,07
C _{max}	100,05	94,11 – 106,36

Értékelés

Az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC_t, C_{max} és a fenntartó adagolású vizsgálat esetén a megfelelő konfidencia intervallumok a 80.00-125.00% intervallumba estek. Ennek alapján az Imatinib 100 mg kemény kapszula bioegyenértékűsége a referens-készítménnyel bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML-es és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R, az őssejt-faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló *kit* mutációt expreuszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

IV.4 Klinikai hatásosság

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

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	- Myeloszupresszió - Ödéma és folyadékretenció - GI (gasztrointesztinális) és CNS (központi-idegrendszeri) vérzések - GI fekély, perforáció vagy elzáródás - Májtoxicitás - Bőrkiütések és súlyos bőrreakciók - Hipotireózis - Hipofoszfatémia - Szívelégtelenség - Akut veseelégtelenség - Súlyos légzőrendszeri károsodás - Rabdomiolízis és myopathia - Ovarialis vérzés és ovarium cysta okozta vérzés - Tumor lízis szindróma - Növekedési retardáció gyermekeknél - Kölcsönhatás erős CYP3A4 gátlókkal - Kölcsönhatás erős CYP3A4 induktorokkal - Kölcsönhatás CYP3A4 által eliminált gyógyszerekkel

Fontos lehetséges kockázatok	- Második primer malignitás - Disszeminált intravasculáris koaguláció - Hypoglycaemia - Szuicid hajlam - Tolerálhatóság a terhesség ideje alatt, illetve a gyógyszer hatása a terhesség kimenetelére - Interakció CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 által eliminált gyógyszerekkel
Hiányzó információ	- Gyermekek hosszú távú kezelése - 2 éven aluli gyermekek - Alkalmazás vesekárosodott betegeknél - Alkalmazás májkárosodott betegeknél

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) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérlőirataiban 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. Az Imatinib 100 mg kemény kapszula bioegyenértékűségét a központosított eljárással engedélyezett Glivec 100 mg hard capsules gyógyszerrel (Novartis 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 az imatinib generikus készítménye.

A kért javallatok:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph⁺) krónikus myeloid leukémiás (CML) gyermekek kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba;
- Ph⁺ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben lévő gyermekek kezelése;
- Ph⁺ CML-es blasztos krízisben levő felnőttek kezelése;
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukémiás (Ph⁺ALL) felnőtt és gyermekgyógyászati betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve;
- recidivált vagy refrakter Ph⁺ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként;
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése;
- FIP1L1-PDGFR α -átrendeződéssel járó, előre haladott hypereosinophilia-szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

Az Imatinib Onkogen alkalmazása javallott továbbá:

- felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gasztrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére;
- olyan felnőtt betegek Kit (CD 117) pozitív gasztrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony;
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatásosságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph⁺ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás-mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendezéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A készítmény bio-egyenértékűségét a központosított eljárással engedélyezett referens-készítménnyel (Glivex 100 mg hard capsules, Novartis) a kérelmező megfelelően bizonyította. Az imatinibre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

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: