



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:

Rasilin

1 mg tabletta

(razagilin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Kelt: 2017. február 15.

TARTALOM

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

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Rasilin 1 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 a .

A készítmény hatóanyaga a razagilin. Tablettánként 1 mg razagilint tartalmaz (1,44 mg razagilin-tartarát formájában).

Egyéb összetevők: mannit, kukoricakeményítő, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, sztearinsav, talkum, citromsav-monohidrát és mikrokristályos cellulóz.

A Rasilin 1 mg tabletta a továbbiakban: Rasilin) fehér vagy csaknem fehér, kerek, körülbelül 8 mm átmérőjű.

A Rasilin a Parkinson-kór kezelésére szolgál. Levodopával együtt (egy másik Parkinson-kór kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy anélkül is adható.

Parkinson betegségben a dopamint termelő sejtek száma csökken az agyban. A dopamin egy olyan kémiai anyag, amely szerepet játszik a mozgás szabályozásában. A Rasilin elősegíti a dopaminszint emelkedését és fenntartását az agyban.

Tudnivalók a Rasilin szedése előtt

Ne szedje a Rasilint, aki

- allergiás a razagilinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- aki súlyos májbetegségben szenved.

Nem szedhetők a következő gyógyszerek a Rasilin-kezelés ideje alatt:

- monoamino-oxidáz (MAO) gátlók (pl. a depresszió vagy a Parkinson-kór kezelésére vagy egyéb más javallatra), beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket vagy gyógytermékeket, pl. orbáncfű kivonatot,
- petidin (erős fájdalomcsillapító).

Legalább 14 napot kell várni a Rasilin-kezelés abbahagyása után, hogy a petidinnel vagy a MAO-gátlóval a kezelést meg lehessen kezdeni.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rasilin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható annál, aki enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben szenved.

Keresse fel a kezelőorvosát, aki magán gyanús bőrelváltozást észlel.

Gyermekek és serdülők

A Rasilin alkalmazása nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb betegek kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Rasilin

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, vagy arról, ha dohányzik, vagy éppen le akar róla szokni.

A beteg beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a következő gyógyszereket együtt szedné a Rasilinnel:

- bizonyos depresszió ellenes gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel gátlók, szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók, triciklikus vagy tetraciklikus antidepresszánsok),
- fertőzések esetén alkalmazott ciprofloxacin-tartalmú antibiotikum,
- a köhögéscsillapító dextrometorfán,
- a szemcseppek, orr- és szájnyálkahártya duzzanatát csökkentő készítmények alkotórészeként használatos ún. szimpatomimetikumok és a megfűlés kezelésére alkalmazható efedrint vagy pszeudoefedrint tartalmazó készítmények.

Kerülni kell a Rasilin és a fluoxetin- vagy fluvoxamin tartalmú antidepresszánsok egyidejű alkalmazását.

A Rasilin-kezelés megkezdése előtt, a fluoxetin-kezelés leállítása után legalább 5 hetet kell várnia.

A fluoxetin- vagy a fluvoxamin-kezelés megkezdése előtt, a Rasilin-kezelés leállítása után legalább 14 napot kell várnia.

Beszéljen a kezelőorvosával, aki – vagy családja/gondozója – azt veszi észre, hogy a magatartása szokatlanná kezd válni, és nem tud ellenállni a késztetésnek, vágynak vagy kísértésnek, hogy olyan cselekedeteket hajtson végre, amelyek árthatnak sajátmagának vagy másoknak. Ezeket a magatartásformákat impulzuskontroll-zavaroknak hívják. Razagilint és/vagy más Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszereket szedő betegek esetében megfigyelték a kényszer-cselekvésekkel, rögeszmés gondolatokkal, szerencsejáték-függőséggel, túlzott költekezéssel, lobbanékony viselkedéssel és kórosan erős nemi vágygal, illetve a szexuális gondolatok vagy érzések felerősödésével járó magatartások megjelenését. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak módosítania kell a gyógyszer adagján, vagy le kell állítania az beteg razaagilin-kezelését.

A Rasilin egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Rasilin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény hatásait a gépjárművezetésre és gépek kezeléséhez szükséges képességekre nem vizsgálták. A beteg kérjen tanácsot a kezelőorvosától, mielőtt vezetne vagy gépekkel dolgozna.

Hogyan kell szedni a Rasilint?

A Rasilin ajánlott adagja 1 darab 1 mg-os tabletta naponta egyszer, szájon át bevéve. Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Rasilint vett be?

Aki úgy gondolja, hogy túl sok Rasilin 1 mg tablettát vett be, azonnal értesítse a kezelőorvosát. Vigye magával a Rasilin dobozát, hogy megmutathassa az orvosnak.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Rasilint?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Abbahagyható-e idő előtt a Rasilin szedése?

A beteg ne hagyja abba a Rasilin szedését anélkül, hogy ezt a kezelőorvosával megbeszélte volna.

Lehetséges mellékhatások

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

Nagyon gyakori mellékhatások (amelyek 10-ből több, mint 1 beteget érinthetnek):

- mozgászavar (diszkinézis),
- fejfájás.

Gyakori mellékhatások (amelyek 100-ból 1-10 beteget érinthetnek):

- hasi fájdalom,
- elesés,
- allergiás reakciók,
- láz,
- influenzaszerű tünetek,
- általános rossz közérzet,
- nyaki fájdalom,
- mellkasi fájdalom (angina pectoris),
- felállást követő vérnyomáscsökkenés szédüléssel (ortosztatikus hipotónia),
- étvágycsökkenés,
- székrekedés,
- szájszárazság,
- hányinger és hányás,

- puffadás,
- kóros vérvizsgálati eredmény (a fehérvérsejtek számának csökkenése: leukopénia),
- ízületi fájdalom (artralgia),
- mozgásszervi fájdalom,
- ízületi gyulladás (arthritis),
- a kéz zsibbadása és izomgyengesége (csukló-alagút szindróma),
- fogyás,
- szokatlan álmokképek,
- mozgáskoordinációs zavarok (egyensúlyzavarok),
- depresszió,
- szédülés,
- tartós izom-összehúzódások (izomtónus-rendellenesség),
- orrfolyás (rinitisz),
- bőrgyulladás (dermatitisz),
- bőrkiütés,
- kötőhártya-gyulladás (konjunktivitisz),
- fokozott vizeletkényszer.

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

- szélütés (agyérvérkatasztrófa),
- szívinfarktus,
- hólyagos bőrkiütés.

A fentieken kívül a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek kb. 1%-ánál bőrrák kialakulásáról számoltak be. Ugyanakkor a tudományos bizonyítékok arra engednek következtetni, hogy maga a Parkinson-kór, és nem annak bármilyen készítménnyel végzett gyógyszeres kezelése jár együtt a bőrrák (nem csupán melanoma) kialakulásának fokozott kockázatával. A beteg tájékoztatása a kezelőorvosát bármilyen gyanús bőrelváltozásról.

A Parkinson-kórhoz hallucináció és zavartság társul. Ezek a tünetek a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok során is megfigyelhetők voltak a razagilinnel kezelt Parkinson-kórban szenvedő betegeknél.

Néhány beteg esetében előfordult, hogy a Parkinson-kór kezelésére szolgáló egy- vagy többféle gyógyszer szedése alatt képtelenek voltak ellenállni a készítésnek, hogy olyan cselekedetet végezzenek, amely ártalmas lehet. Ezeket a magatartásformákat impulzuskontroll-zavaroknak hívják. Razagilint és/vagy más Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszereket szedő betegek esetében a következők fordultak elő:

- rögeszmés gondolatok vagy lobbanékony viselkedés;
- erős készítés a túlzott mértékű szerencsejáték iránt, a súlyos személyes vagy családi következmények ellenére;
- megváltozott vagy fokozott, a beteg vagy mások számára jelentős aggodalomra okot adó, szexuális érdeklődés és viselkedés, például fokozott szexuális készítés;
- túlzott mértékű, leküzdhetetlen vásárlási vagy költekezési kényszer.

Aki a fenti magatartásformák közül bármelyiket tapasztalja, azonnal beszéljen kezelőorvosával, aki kiválasztja a számára megfelelő módszert a tünetek kezelésére vagy csökkentésére.

Hogyan kell a Rasilint tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Rasilin 1 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. szeptember 14-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 irányelve 10 cikk (1) bekezdése, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdésében és 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Rasilin 1 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft.

A forgalomba hozatali engedély – a kérelemnek megfelelően – az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Rasilin 1 mg tabletta készítménynek a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Teva Pharma GmbH Azilect 1 mg tabletta elnevezésű készítménye. Az Azilect 1 mg tabletta a 2001/83/EK irányelv 8(3) cikkelyének megfelelően, önálló szerként, teljes dokumentáció alapján centrális eljárásban történt engedélyezésének éve 2005.

A Rasilin 1 mg tabletta hatóanyaga a razagilin-tartarát.

A Rasilin 1 mg tabletta javallatai: idiopátiás Parkinson-kór (PK) kezelésére javallott monoterápiában (levodopa-kezelés nélkül) vagy adjuváns kezelésként (levodopa-kezeléssel együtt) a dózis-végi („end-of-dose”) fluktuációkat mutató betegeknél.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A **Rasilin 1 mg tablettá** gyógyszerkészítmény razagilin-tartarátot tartalmaz hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 2005-ben centralizált eljárás során engedélyezett Azilect 1 mg filmtablettá (Teva Pharma GmbH) volt.

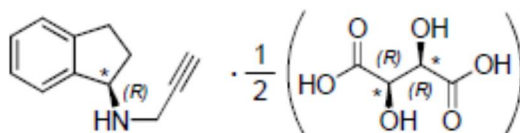
II.2 Hatóanyag

A razagilin-tartarát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártók hozzájárulását tanúsító nyilatkozatokat.

Nemzetközi szabadnév (INN): razagilin-tartarát

Kémiai név: (R)-N-(prop-2-ynyl)-2,3-dihidro-1H-indén-1-amin (2R,3R)-2,3-dihidroxibutándisav só 2:1

Szerkezet:



A razagilin-tartarát fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben oldódik, metanolban mérsékelten, toluolban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz, nem higroszkópos 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) Humángyógyszer-bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményrendszert dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, azonosítás, oldat színe, oldat tisztasága, víztartalom, specifikus optikai forgatóképesség, szulfáthamu, nehézfém tartalom, enantiomer-szennyezés, hatóanyagtartalom, szerves szennyezők, maradék-oldószerek.

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 gyógyszerkészítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kerek, 8 mm átmérőjű tableta. Csomagolása: Al/Al buboréksomagolás és doboz.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális (egyben 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, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kukoricakeményítő, mannit, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, sztearinsav, talkum és citromsav-monohidrát.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A 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 specifikációnak.

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 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: „Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást”.

Az termék SmPC-je, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Rasilin 1 mg tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a gyógyszerkészítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A razagilin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik és 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 razagilin szelektív monoamino-oxidáz-B (MAO-B) gátló. A MAO-B a dopamint bontja le az agyban. A razagilin irreverzibilisen gátolja az enzimet, hatására feltételezhetően emelkedik az extracelluláris dopamin szintje a striatumban. Az emelkedett dopaminszint és az emiatt kialakuló fokozott dopaminerg aktivitás játszanak valószínűleg szerepet a razagilin dopaminerg motoros dysfunkciós modellekben észlelt kedvező hatásaiban. A szintén MAO-B gátló selegilinnel ellentétben a razagilin metabolizmusa során nem szimpatomimetikus hatású metamphetaminok, hanem aminoindánok keletkeznek, továbbá patkánykísérletekben a razagilin 3-15-ször hatásosabb MAO-B gátlónak bizonyult a selegilinnél.

III.3 Farmakokinetika

A razagilin farmakokinetikája a 0,5-2 mg-os tartományon belül lineáris a dózissal.

A ^{14}C izotóppal jelölt razagilin szöveti eloszlását patkányokban vizsgálva a felszívódást követően a razagilin gyorsan eloszlott a szövetekben. Maximális koncentrációt 15 perccel a beadást követően észleltek, elsősorban a vázizomzatban, májban és a bőrben.

A razagilin a májban csaknem teljes mértékben metabolizálódik. A metabolizmus két fő útvonalon történik: N-dealkiláció és/vagy hidroxiláció, melynek során 1-aminoindán, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindán és 3-hidroxi-1-aminoindán keletkezik. Az in vitro kísérletek alapján a razagilin anyagcseréjében szerepet játszó fő izoenzim a CYP1A2, de nem induktora és nem is gátlója a citokróm-P450 rendszernek.

A razagilin és metabolitjainak konjugációja szintén az elimináció fő útja, melynek során glukuronidok képződnek.

A ^{14}C izotóppal jelölt razagilin *per os* adása után az elimináció elsősorban a vizelettel, másodsorban a széklettel történt. A razagilin kevesebb, mint 1%-a választódott ki változatlan formában a vizelettel.

III.4 Toxikológia

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

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és reprodukciós toxicitási – nem-klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A razagilin *in vivo* és számos bakteriális vagy hepatocytá *in vitro* rendszerben nem minősült genotoxikus hatásúnak. Magas citotoxikus koncentrációkban alkalmazva – mely koncentrációk a klinikai gyakorlatban használatos dózisok alkalmazásával nem érhetők el – a metabolikus aktiváció során a razagilin kromoszóma-aberrációk számának emelkedését idézte elő.

Patkányoknál az 1 mg/nap dózisú humán alkalmazás során várható plazma-expozíció 84-339-szeresének megfelelő szisztémás expozíció mellett a razagilin nem volt carcinogen. Egerekénél az 1 mg/nap dózisú humán alkalmazás során várható plazma-expozíció 144-213-szorosának megfelelő szisztémás expozíció mellett a kombinált bronchioláris/alveoláris adenoma és/vagy carcinoma előfordulási gyakoriságának megemelkedését észlelték.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a megszületés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A kísérletekből származó adatok azt mutatják, hogy a razagilin gátolja a prolaktin szekréciót, és így gátolhatja a tejtermelést.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, 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 nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a razagilin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

A Rasilin 1 mg tableta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A razagilin humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény Terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatásossági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A razagilin gyorsan felszívódik, a plazma csúskonzentráció ($C_{\max}$) körülbelül 0,5 óra múlva alakul ki. A razagilin abszolút biohasznosulása körülbelül 36%-os. Az étkezés nem befolyásolja a razagilin $t_{\max}$ értékét, bár a $C_{\max}$ és az expozíció (AUC) körülbelül 60%-kal, illetve 20%-kal csökken, ha a készítményt nagy zsírtartalmú étellel veszik be. Mivel az AUC alapvetően nem változik, a razagilin bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Az átlagos megoszlási térfogat egy intravénás adag razagilin után 243 l. A plazmafehérjékhez való kötődése kb. 60-70%-os a ^{14}C izotóppal jelölt razagilin egyszeri *per os* alkalmazása esetén.

A razagilin a kiválasztást megelőzően a májban csaknem teljes mértékben metabolizálódik. A razagilin metabolizmusa két fő útvonalon történik: N-dealkiláció és/vagy hidroxiláció, melynek során 1-aminoindán, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindán és 3-hidroxi-1-aminoindán keletkezik. Az *in vitro* kísérletek azt mutatják, hogy a razagilin mindkét anyagcsereútja a citokróm P450 rendszertől függ, és a razagilin anyagcseréjében szerepet játszó fő izoenzim a CYP1A2. A razagilin és metabolitjainak konjugációja szintén az elimináció fő útja, melynek során glükuronidok képződnek.

^{14}C izotóppal jelölt razagilin *per os* adása után az elimináció elsősorban a vizelettel (62,6%) és másodsorban a széklettel (21,8%) történt, és a bevitt dózis 84,4%-a volt visszanyerhető 38 napos időtartam alatt. A razagilin kevesebb, mint 1%-a választódott ki változatlan formában a vizelettel.

A razagilin farmakokinetikája a 0,5-2 mg-os tartományon belül lineáris a dózissal. Terminális felezési ideje 0,6-2 óra.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. Ez a referens készítmény a Teva Pharma GmbH Azilect 1 mg tabletta elnevezésű készítménye.

A Rasilin 1 mg tabletta farmakokinetikai tulajdonságait egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett vizsgálatban hasonlították össze a referens Azilect 1 mg tablettáéval éhgyomri körülmények között. A vizsgálatba egészséges felnőtt önkénteseket vontak be.

A teszt- (T) és a referens (R) készítmények 1 mg razagilint tartalmaztak, a T tartarát (1.44 mg), a R mezilát (1.56 mg) formájában. A razagilin-tartaráttal és -meziláttal végzett összehasonlító toxikokinetikai vizsgálat eredményei alapján nincs különbség hatásosság és biztonságosság tekintetében a két só között.

A razagilin plazmakoncentrációját validált LC-MS/MS analitikai módszerrel határozták meg.

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

Az adatok kiértékelése: a vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a T és R készítmények esetében:

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

A kinetikai számítások eredményeképpen kapott elsődleges paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a T és R készítmények kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az AUC_{0-t} és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80,00 – 125,00% intervallumba estek.

Eredmények:

<i>Farmakokinetikai paraméter</i>	<i>Arány T/R</i>	<i>Konfidencia-intervallum</i>	<i>Egyéni belüli variabilitás</i>
AUC_{0-t}	97,65%	92,79-102,76	15%
C_{max}	93,50%	85,38-102,40	27%

A táblázat adatai bizonyítják, hogy a 1 mg tabletta bioegyenértékű a referens termék Azilect 1 mg tablettával.

Biztonságosság: haláleset, súlyos, vagy nem vért mellékhatás nem fordult elő a vizsgálatban. A két vizsgálati készítmény mellékhatás-profilja hasonló volt a vizsgálat során.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Az adott típusú beadvány esetében ez elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kért indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak (a referens készítményének). Az originátor Azilect 1 mg tableta hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

A razagilin mellékhatás profilja jól ismert. A generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű, hiszen 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 részletes farmakovigilancia rendszer leírás megfelel 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	Ortosztatikus hipotenzió. Szerotonin-szindróma. Impulzív kontroll-rendellenességek. Antidepresszánsokkal (SSRI, SnRI, triciklikus és tetraciklusos), egyéb monoamino-oxidáz vagy a CYP1A2 enzimgátló gyógyszerek együttládása.
Fontos lehetséges kockázatok	Hipertenzió. Malignus melanoma. A szimpatikus idegrendszerre ható gyógyszerekkel vagy petidinnel való együttládás.
Hiányzó információ	Terhesség és szoptatás során történő alkalmazás.

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 (pl. a készítmény SmPC-jében, illetve betegájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban 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.

Jelenleg a razagilint tartalmazó generikus készítmények jogosultjainak nem kell benyújtania a jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése embereken. A Rasilin 1 mg tabletta (Meditop Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Azilect 1 mg tablettával (Teva Pharma GmbH) a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély a Rasilin 1 mg tabletta készítményre megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a razagilin hatóanyag generikus készítménye.

A kért javallat: a Rasilin 1 mg tabletta idiopátiás Parkinson-kór kezelésére javallott monoterápiában (levodopa-kezelés nélkül) vagy adjuváns kezelésként (levodopa-kezeléssel együtt) a dózis-végi („end-of-dose”) fluktuációkat mutató betegeknél.

A Rasilin 1 mg tabletta (Meditop Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Azilect 1 mg tablettával (Teva Pharma GmbH) a kérelmező bizonyította.

A kérelmező továbbá megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a razagilin nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

Miután a benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott, a készítmény minősége megfelelő, nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel, s a razagilinre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét, a terápiás előny/hátrány értékelése 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	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: