



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:

**Intestal
tabletta**

(bizmut-szubszalicilát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Kelt: 2017. május 31.

TARTALOM

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

A készítmény hatóanyaga a bizmut-szubszalicilát. Tablettánként 262,5 mg bizmut-szubszalicilátot tartalmaz.

Segédanyagok: kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, povidon, magnézium-sztearát és kolloid vízmentes szilícium-dioxid.

Fehér vagy majdnem fehér, kerek, mindkét oldalon domború tabletták átlátszó PVC/PVdC//Alumínium buboréksomagolásban, 3 db buboréksomagolás egy kartondobozban.

Az Intestal tabletta hatóanyaga a bizmut-szubszalicilát gyomornyálkahártya-gyulladás (gyomorhurut, gasztritisz), gyomorégés, hányinger és hasmenés esetén tüneti kezelésre alkalmazható.

A bizmut-szubszalicilát formájában alkalmazott bizmut nagyon csekély, míg a szalicilát jelentős mértékben szívódik fel a szervezetbe.

Keresse fel kezelőorvosát, akinek tünetei 2 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak.

Tudnivalók az Intestal tabletta szedése előtt

Ne alkalmazza az Intestal tablettát

- aki túlérzékeny (allergiás) a bizmut-szubszalicilátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek korábban volt asztmás reakciója, amelyet szalicilátok vagy egyéb nem szteroid fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők váltottak ki,
- aki gyomor-bélrendszeri fekélyben szenved,
- aki fokozott vérzékenységben szenved,
- aki súlyos vesekárosodásban szenved,
- aki súlyos májkárosodásban szenved,
- aki súlyos szívelégtelenségben szenved,
- aki 15 mg/hét vagy nagyobb dózisban kap metotrexát-kezelést,
- aki mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia ellen kap infúziós kezelést,
- aki terhességének utolsó harmadában van,
- aki 12 éves kornál fiatalabb.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Óvatosság ajánlott

- a terhesség első és második harmadában,
- a szoptatás ideje alatt,
- gyulladáscsökkentőkkel vagy reumaellenes szerekkel szembeni túlérzékenység fennállása-
kor,
- véralvadásgátló készítményekkel (pl. kumarin-származékok, heparin, kivéve az alacsony
dózisú heparint) történő egyidejű kezelés esetén,
- szájon át szedett vércukorszint-csökkentő, tetraciklint tartalmazó antibiotikum illetve kösz-
vény elleni kezelésben részesülő betegeknél történő egyidejű alkalmazás esetén,
- vesekárosodás vagy szív- és érrendszeri rendellenesség esetén, mivel a szalicilát tovább
növelheti a vesekárosodás és akut veseelégtelenség kockázatát,
- krónikus vagy kiújuló gyomor-bélrendszeri fekélyek vagy emésztőrendszeri vérzések ese-
tén,
- asztma, krónikus légúti megbetegedések, orrpolip előfordulásakor, krónikus obstruktív
légúti megbetegedés, valamint egyéb gyógyszerek által kiváltott allergiás reakciók, pl. bőr-
kiütések, viszketés, csalánkiütés előfordulásakor, mivel arra érzékeny betegeknél a szali-
cilát kiválthat hörgőgörcsöt és asztmás rohamot vagy egyéb túlérzékenységi reakciót,
- vesekárosodás esetén,
- májkárosodás esetén,
- súlyos glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél, mivel ebben
az esetben az szalicilát hemolízist (a vörösvérsejtek szétesését) vagy hemolitikus_vérse-
génységet okozhat. A következő tényezők növelhetik a hemolízis kockázatát: magas dózis,
láz, akut fertőzés.

Az Intestal tabletta szedése előtt beszélni kell a kezelőorvossal vagy gyógyszerésszel.

Az Intestal tabletta nem alkalmazható súlyos, illetve 2 napnál tartósabban fennálló tünetek ese-
tén, kivéve, ha a kezelőorvos azt indokoltnak tartja.

Az előírtnál nagyobb adagok, illetve a hosszabb időtartamban történő alkalmazás fokozza a
mellékhatások kialakulásának kockázatát (különös tekintettel a bizmut összetevőre).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek 12 éves kor alatt nem adható.

12-14 éves gyermekek és 14-18 éves serdülők lázas megbetegedése esetén kizárólag orvosi
előírásra és kizárólag akkor adható, ha más kezelés nem jár eredménnyel. Tartós hányás fellé-
pése esetén azonnal orvost kell hívni, mivel ez egy ritka, de nagyon veszélyes betegség (Reye-
szindróma) jele lehet.

Egyéb gyógyszerek és az Intestal tabletta

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben sze-
dett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Az Intestal tabletta nem szedhető 15 mg/hét vagy afeletti dózisú metotrexát kezelés esetén.

Intestal tablettával történő együttes alkalmazás esetén bizonyos gyógyszerek hatása fokozódik:

- egyes véralvadásgátlók,
- más nem szteroid gyulladáscsökkentők,
- egyes vércukorszint csökkentők,
- az autoimmun és daganatos betegségek kezelésére alkalmazott metotrexát,
- az epilepszia kezelésére alkalmazott valproinsav,
- a szívbetegségek kezelésére alkalmazott digoxin,
- a depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI).

Intestal tablettával történő együttes alkalmazás esetén bizonyos gyógyszerek hatása csökken:

- egyes vérnyomáscsökkentők,
- egyes vizelethajtók,
- szteroid gyulladáscsökkentők,
- tetraciklinek,
- a köszvény kezelésére alkalmazott egyes húgysavürítők.

Az Intestal tabletta egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Intestal tabletta étkezéstől függetlenül szedhető.

Az egyidejű alkoholfogyasztás fokozza a nyálkahártya-károsodás és gyomor-bélrendszeri vérzések kockázatát!

Terhesség és szoptatás

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

Az Intestal tabletta a terhesség első 6 hónapjában kizárólag indokolt esetben, a kezelőorvossal való megbeszélés szerint alkalmazható, a terhesség utolsó 3 hónapjában nem alkalmazható.

Szoptatás időszakában kizárólag nagyon indokolt esetben és a szokásosnál kisebb adagokban adható. Amennyiben nagyobb adagok alkalmazása szükséges hosszabb ideig, úgy meg kell fontolni az idő előtti elválasztás szükségességét.

Vannak arra vonatkozó eredmények, hogy a szalicilátok hatásmechanizmusa befolyásolhatja a női termékenységet. Ez a hatás a kezelés abbahagyásával visszafordítható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem figyeltek meg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatást.

Hogyan kell szedni az Intestal tablettát?

Alkalmazása 12 év feletti gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél: a gyógyszer ajánlott egyszeri adagja 2 tabletta. Az egyszeri adag szükség szerint ½-1 óránként ismételhető. Huszonnégy óra alatt legfeljebb 16 tabletta vehető be. Az előírt adagot nem szabad túllépni.

Alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél: az Intestal tabletta a szalicilát-tartalommal összefüggő Reye-szindróma kockázata miatt 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Az alkalmazás módja: szájon át történő alkalmazásra. Az Intestal tabletta étkezéstől függetlenül szedhető.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Intestal tablettát vett be?

Az előírt adagot nem szabad túllépni. Aki mégis több Intestal tablettát vett be az előírt adagnál, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Vigye magával a gyógyszer dobozát, hogy megmutathassa az orvosnak.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Intestal tablettát?

Az Intestal tabletta nem rendszeresen szedendő, hanem a tünetek függvényében, legfeljebb 2 napon át (lásd fentebb a „Hogyan kell szedni az Intestal tablettát?” pontot).

A beteg csak akkor vegyen be újabb egyszeri adagot, ha tünetei ezt szükségessé teszik. Ne vegyen be nagyobb adagot egyszerre, mint az előírt egyszeri adag (2 tabletta), és ne lépje túl a napi legnagyobb adagot (16 tabletta).

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Intestal tabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több, mint 1 beteget érinthet): fekete színű széklet.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): a nyelv fekete elszíneződése.

Ritka mellékhatás (1000-ből kevesebb, mint 1 beteget érinthet): gyomor- és bélpanaszok, pl. hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, gyomor-bélrendszeri gyulladás.

Nagyon ritka mellékhatás (10.000-ből kevesebb, mint 1 beteget érinthet, beleértve az egyedülálló eseteket is): súlyos vérzés, gyomor-bélrendszeri vérzés, fekély, átfürödés, koponyaűri vérzés. A gyomor-bélrendszeri vérzés tünetei lehetnek a vérhányás, nyelv fekete elszíneződése és a szurokszéklet. Koponyaűri vérzést különösen olyan betegeknél figyeltek meg, akik kezeletlen magas vérnyomásban szenvednek, illetve egyszerre alkalmazott véralvadásgátlót szednek. A hosszútávon fennálló vérzés vérszegénységet okozhat.

Kialakulhatnak túlérzékenységi reakciók, pl. asztmás roham, bőrkiütések, csalánkiütés, ödéma, viszketés, orrdugulás, orrfolyás, szívvel és légzőrendszerrel kapcsolatos rendellenességek, valamint nagyon súlyos esetben az egész szervezetre kiterjedő túlérzékenységi reakció (anafilaxiás sokk).

Előfordulhat átmeneti májkárosodás.

Jelentettek még szédülést és fülcsengést, amelyek a túladagolás tünetei is lehetnek.

Jelentettek hemolízist (a vörösvérsejtek szétesését) és hemolitikus vérszegénységet súlyos glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) enzimhiányban szenvedő betegeknél.

Jelentettek vesekárosodást és akut veseelégtelenséget.

Néhány esetben a bizmut-szubszalicilát szedése kapcsán agyvelőbántalmat írtak le.

Hogyan kell az Intestal tablettát tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Intestal tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. április 27-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Intestal 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 Mediotop Gyógyszeripari Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználásra hivatkozó jogalap) került kiadásra.

Az Intestal tabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a bizmut-szubszalicilát, amely több, mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben. Az Intestal tabletta hatóanyag tartalma és indikációja megegyezik a Pepto-Bismol 17,5 mg/ml Oral suspension készítmény hatóanyag tartalmával és indikációjával, amely készítményt az Egyesült Királyságban 1979-ben engedélyeztek. A Pepto-Bismol 17,5 mg/ml Oral suspension készítmény egyszeri adagja 30 ml, amelyben 525 mg hatóanyag van, amely azonos az Intestal készítmény egyszeri adagjában (2 tabletta) lévő hatóanyag mennyiséggel.

Az Intestal tabletta javallata: tüneti kezelésre gastritis, gyomorégés, hányinger, valamint hasmenés esetén.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Intestal tabletta gyógyszerkészítmény bázisos bizmut-szalicilátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja a jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

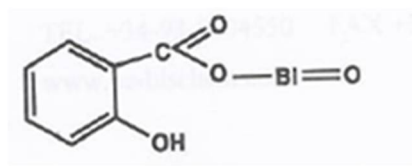
II.2 Hatóanyag

A bázisos bizmut-szalicilát 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): bázisos bizmut-szalicilát

Kémiai név: bázisos bizmut-szalicilát

Szerkezet:



A bázisos bizmut-szalicilát fehér vagy csaknem fehér por, gyakorlatilag nem oldódik vízben sem alkoholban. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos. A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

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

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz részecskeméret eloszlásra.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján 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 megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború tablettá.

Csomagolása: tabletták színtelen, átlátszó PVC/PVdC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/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: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, povidon K30, karboximetil-keményítő-nátrium (A típus), mikrokristályos cellulóz és kalcium-karbonát.

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.

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

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A 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 3 éves lejárati időt. A készítmény 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 Intestal 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 nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő állította össze. A nem-klinikai összefoglalóban hivatkozott közlemények száma és azok megjelenési ideje elfogadható.

A bizmut-szubszalicilát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A bizmut-szubszalicilát hatásmechanizmusára vonatkozó *in vitro* és állatkísérletes *in vivo* közlemény szerint a hatóanyag antibakteriális, bél szekréciót gátló és antioxidáns hatással egyaránt rendelkezik.

III.3 Farmakokinetika

A bizmut-szubszalicilát farmakokinetikai jellemzésére vonatkozóan kevés állatkísérletes szakirodalmi közlemény lelhető fel. A hatóanyag kinetikai paramétereit patkányban vizsgálták. A bizmut csak kis mértékben szívódik fel a vékonybélből, mivel a bélben keletkező bizmut-sók oldhatatlanok.

III.4 Toxikológia

Egy három hónapos *per os* toxikológiai vizsgálat szerint, amelyben az Intestal tabletta maximális humán dózisének 60-szorosát alkalmazták egérben, nem tapasztaltak neurotoxikus tüneteket, valamint hisztopatológiai elváltozásokat az agyban. A hatóanyag krónikus toxicitására, szaporodás-biológiai hatására, mutagén és karcinogén hatásra vonatkozóan szakirodalmi közlemények nem állnak rendelkezésre.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány tartalmaz környezetterhelési kockázatbecslést, amely megfelel a vonatkozó útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A bizmut-szubszalicilát nem jelent ökotoxikológiai kockázatot, mivel a környezetben a bizmut elsősorban oldhatatlan sók formájában fordul elő, amelyek a környezetben élő fajok szervezeteibe kerülve nem szívódnak fel, nem kumulálódnak.

A szalicilátról szintén kimutatták, hogy sem a vízi, sem a szárazföldi fajokra nem jelent veszélyt.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség. Az irodalmi összefoglalók megfelelőek.

Az Intestal tabletták készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő készítette, a hivatkozott közlemények száma és azok megjelenési ideje elfogadható.

A kérelmezett készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehetett tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatásossági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

A szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel az 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek.

IV.2 Farmakokinetika

A bizmut-szubszalicilát a vékonybélben bizmut-karbonáttá és nátrium-szaliciláttá alakul. A bizmut-szubszalicilát formájában alkalmazott bizmut per os biohasznosulása rendkívül alacsony. A bizmut megoszlásáról az emberi szövetekben nagyon kevés információ áll rendelkezésre. A felszívódott bizmut eliminációja elsősorban a vesén át zajlik, azonban az epével való kiürülés is szerepet játszik. A fennmaradó mennyiség oldhatatlan bizmut sók formájában ürül a széklettel. A legnagyobb ajánlott felnőtt adag bevitelét követően a biológiai felezési idő kb. 33 óra és a bizmut plazma-csúcskoncentrációja 35 ppb alatt marad.

A szalicilát a bélből felszívódva gyorsan eloszlik a szövetekben. A készítmény maximális ajánlott adagjának bevitelét követően mért plazma-csúcskoncentráció kb. 110 mikrogramm/ml, amely összevethető az acetil-szalicilsav hatóanyag tartalmú készítmények maximális napi adagjának bevétele után mérhető plazma-csúcskoncentrációval. A szalicilát gyorsan kiürül a szervezetből; átlagos biológiai féléletideje kb. 4-5,5 óra.

IV.3 Farmakodinámia

Korlátozott *in vitro* vizsgálatok alapján a bizmut-szubszalicilát hatásos bizonyos enteropatogének (pl. Clostridium, Bacteroides, E. Coli, Salmonella, Shigella, Helicobacter és Yersinia) ellen, de az anaerob baktériumokkal szemben hatástalan. Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálati eredmények alapján a hatóanyag antibakteriális, bélszekréciót gátló és antioxidáns hatással egyaránt rendelkezik. A hatóanyag réteget képez a nyelőcső alsó részén és a gyomorban, amely megvédi a károsodott szöveteket a sósav hatásaival szemben.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bizmut-szubszalicilát klinikai hatásosságát a több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás és a jóváhagyott indikációkra vonatkozó szakirodalmi publikációk eredményei igazolják. Saját vizsgálati eredményt a kérelmezőnek nem kellett benyújtania.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A bizmut-szubszalicilát klinikai biztonságosságát a több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás és a készítmény biztonságosságára vonatkozó szakirodalmi publikációk eredményei igazolják.

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	Bizmutmérgezés. Szalicilát-mérgezés.
Fontos lehetséges kockázatok	Reye-szindróma gyermekeknél és serdülőknél.
Hiányzó információ	Terhesség. Szoptatás.

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

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

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatásosságát a kérelmezett indikációban.

Az Intestal tabletták készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a bizmut-szubszalicilát hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásra utaló készítménye. Saját kísérletes vizsgálatok helyett jól feldolgozott irodalmi adatokat tartalmaz.

A kért javallat: tüneti kezelésre gastritis, gyomorégés, hányinger, valamint hasmenés esetén.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A bizmut-szubszalicilátra 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: