



Publikus értékelő jelentés

Szakmai értékelés

Termék neve:

AklofEP 100 mg filmtabletta

aceklofenák

Törzskönyvi szám:

OGYI-T-21742

Kérelmező:

ExtractumPharma

Dátum: 2012. szeptember 20.

Ez a jelentés az AklofEP 100 mg filmtablettára vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem szakmai értékelése alapján készült.
Az eljárás 2011. június 15-én fejeződött be.
Az engedélyezés utáni változások a VI. Módosítások modulban találhatók.

Tartalom

I. Bevezetés	3
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	4
II.2 Hatóanyag	4
II.3 Gyógyszerkészítmény	5
II.4 A kémiai, gyógyszerési és biológiai szempontok összefoglalása	6
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	7
III.2 Farmakológia	7
III.3 Farmakokinetika	7
III.4 Toxikológia	7
III.5 Ökotoxicitás, a környezeti kockázatok elemzése	7
III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása	7
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	8
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi összefoglalás	8
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	8
IV.3 Farmakodinámia	9
IV.4 Klinikai hatásosság	9
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	10
IV.6 A klinikai szempontok összefoglalása	10
V. Végső következtetés, a terápiás előny/hátrány értékelése és javaslat	11
V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei	
V.1.1 Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek	11
V.1.2 Farmakovigilancia rendszer	11
V.1.3 Kockázatkezelési terv	11
V.1.4 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR	11
V.1.5 Osztályozás	12
V.2. Alkalmazási előírás	12
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival	12
VI. Módosítások: az eredeti eljárás befejeződése utáni lépések, amelyek hatással lehetnek a Publikus értékelő jelentés szövegére	13

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése és I. melléklet II. rész 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte az AklofEP 100 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma zrt.

A készítmény hatóanyaga az aklofenák, nem-szteroid gyulladáscsökkentő csoportba tartozó gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatású anyag.

A készítmény javallatai:

- osteoarthritis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, valamint egyéb fájdalmas mozgásszervi kórképek (pl. periarthritis humeroscapularis és egyéb extraarticuláris rheumatismusok esetén);
- különböző fájdalmas állapotok (mint pl. derékfájás, fogfájás és primer dysmenorrhea) kezelésére.

Maximális napi adagja 200 mg.

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

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A referencia-készítmény az Airtal 100 mg filmtabletta (Almirall Prodesfarma, S.A, Spanyolország), amely első ízben 1997-ben kapta meg a forgalomba hozatali engedélyt.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az AklofEP 100 mg filmtabletta aceklofenák hatóanyag-tartalmú generikus gyógyszerkészítmény.

Az aceklofenák osteoarthritis, rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica kezelésére indikált 200 mg javasolt napi maximális adaggal.

A beadvány tartalmazta, hogy a készítmény kifejlesztése során az eredeti (referencia) termékkel, az Airtal filmtablettával (Laboratorios Almirall Prodesfarma) való alapvető azonosságra törekedtek.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyszert 1997 óta forgalmazzák. Így a beadván kielégítette az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése által támasztott követelményeket.

A filmtablettákat 100 mg hatáserősségben, Al/Al bliszter közvetlen és kartondoboz külső csomagolásban forgalmazzák.

II.2 Hatóanyag

A hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat Active Substance Master File (ASMF) formában közölték.

INN név: aceklofenák (aceclofenac).

Kémiai név: [[[2-[(2,6-diklórfenil)amino]fenil]acetil]oxi]ecetsav.

A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér kristályos por. Vízen gyakorlatilag nem oldódik, acetonban és dimetilformamidban bőségesen oldódik, etanolban és metanolban oldódik.

A gyártási eljárás leírása megfelelő, a kritikus lépések és az ezeknek megfelelő gyártásközi ellenőrzések definiáltak, így a minőség biztosított. A szintézis során alkalmazott gyártásközi ellenőrzések alkalmasak a reakció kontroll alatt tartására. A kiindulási anyagok, oldószerek és reagensek minőségi követelményeit megfelelően alakították ki.

A szerkezetet FT-IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV, XRD and DSC spektroszkópiás módszerekkel igazolták.

A kiindulási anyagokból, köztes- és melléktermékekből eredő esetleges szennyezők, valamint a bomlástermékek tárgyalása megfelelő, kitérve eredetükre és elképzelhető átvitelükre a kész hatóanyagba. Az oldószermaradványokat és a nehézfém-szennyezést rutinszerűen ellenőrzik.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezésekre vonatkozó útmutatójának.

Az aceklofenák hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.). Minőségét e szerint vállalták a szintézis utolsó lépésében használt oldószerek maradványára vonatkozó további követelménnyel, amit GC módszerrel rutinszerűen ellenőriznek. A hatóanyag vállalt minősége megfelel a Ph. Eur. *Gyógyszeranyagokra* vonatkozó általános követelményeinek és az ICH Q6A útmutatónak is.

A minőségi követelmények kitérnek a hatóanyag minőségének minden részletére és megfelelően ellenőrzik azt. A határértékeket megfelelően indokolták.

Azok az analitikai módszerek, amelyek nem szerepelnek a gyógyszerkönyvben, megfelelő részletességgel vannak leírva és kielégítően validáltak. A hatóanyag- és a készítmény-gyártó által használt referencia-anyagokat megfelelően részletezték.

A határértékeket gyártási tételekre vonatkozó adatok támasztják alá, s ezek bizonyítják a vizsgáló módszerek elvégezhetőségét, valamint alátámasztják a gyártás tételről tételre való egyenletességét.

A javasolt 2 év újra vizsgálati időt a stabilitás-vizsgálat eredményei alátámasztják, ha a hatóanyagot kétrétegű PE csomagba és rostanyagból készült dobokban tárolják, a következő utasítással: „Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tartható el”.

A hatóanyag-gyártás GMP-nek való megfelelőségét a Kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja aceklofenák tartalmú, a referencia-termékkel (Airtal filmtabletta, Laboratorios Almirall Prodesfarma) bioegyenértékű generikus orális készítmény kialakítása volt.

A gyógyszerészeti fejlesztés adatait megfelelően bemutatták. A segédanyagok kiválasztását és mennyiségét röviden indokolták. A beadvány tartalmazza a fejlesztés során kipróbált különböző összetételeket és a végül kiválasztott készítményt, valamint gyógyszerforma-vizsgálataikat.

A fejlesztés végeredményeként a következő összetételű, külsejű és csomagolású készítményhez jutottak. Segédanyagok a tablettamagban: mikrokristályos cellulóz, povidon, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, glicerin-disztearát. Filmbevonat: Opadry Y-5-7068 (hipromellóz, hidroxipropil-cellulóz, titán-dioxid, makrogol 400).

Minden felhasznált segédanyag minősége megfelel az Eur. Ph. cikkelyeikének. A készítmény megfelelőségét az Eur. Ph. *Az állati eredetű fertőző szivacsos agyvelőbetegség (spongiform encephalopathia) kórokozók gyógyszerkészítmények útján való átviteli kockázatának minimálisra csökkentése* általános fejezetével a Kérelmező kielégítően bizonyította.

A filmtabletták fehér színűek, domború felületűek, egyik oldalukon felezővonallal. Csomagolásuk Al/Al bliszter és kartondoboz.

Ami a hatóanyag-kioldódást és a szennyezés profilt illeti, a készítmény hasonlóan bizonyult a referencia-termékkel. A gyártás leírását és folyamatábráját mellékelték. Megfelelő

gyártásközi ellenőrzéseket alkalmaznak. A célnak megfelelő gyártási tétel-leírásokat mutattak be. A gyártás GMP-nek való megfelelését bizonyították.

A késztermék minőségi előírása megfelelő. Az elfogadhatósági kritériumokat alátámasztották a konvencionális gyógyszerformákra való hivatkozással, ahogyan ez le van írva a Ph. Eur. általános gyógyszerforma-fejezeteiben és az ICH Q6A útmutatóban. Az ellenőrző vizsgálatok választott stratégiája megfelelő. Amennyiben szükséges volt, a vizsgáló módszereket elfogadhatóan validálták. Gyártási tételekre vonatkozó adatokat mutattak be, s ezek megfeleltek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő tételek analitikai bizonylatait mellékeltek.

A csomagoló anyagok minőségi követelményeit és minőségi bizonylatait csatolták.

A késztermékkel stabilitási vizsgálatokat végeztek a jelenleg érvényes útmutatóknak megfelelően. Az eredmények alapján elfogadható a 3 éves alkalmazhatósági időtartam a következő eltartási feltételek mellett: „Legfeljebb 25 °C-on az eredeti csomagolásban tárolandó”.

Az alkalmazási előírás, a betegtájékoztató és a címkeszöveg gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok tárgyalása

A készítmény egyértelműen, jóváhagyott alkalmazhatósági időtartama végéig megfelel a hatóanyagra és a gyógyszerformára vonatkozó mennyiségi és minőségi gyógyszerhatósági követelményeknek. Mind a gyártás, mind az alkalmazott minőségi követelmények alátámasztják a készítmény hatásosságát és biztonságos alkalmazását.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III. 1 Bevezetés

Az aceklofenák farmakodinámiás, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ez a hatóanyag széles körben alkalmazott. Ezért ilyen irányú nem-klinikai (állatkísérletes) adatok benyújtására nem került sor. Az irodalmi adatok összefoglalásán alapuló bemutatás elfogadható.

Farmakológia

Az aceklofenák mind gyulladáscsökkentő, mind fájdalomcsillapító hatással rendelkező nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag. Hatásmechanizmusa főleg a prosztoglandin-szintézis gátlásán alapul. Az aceklofenák a prosztoglandin-szintézisben szerepet játszó ciklo-oxigenáz enzim hatásos inhibitora.

Farmakokinetika

Szájon át adva az aceklofenák gyorsan és teljes mértékben változatlan formában felszívódik. Beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25 – 3,0 óra alatt éri el. Az aceklofenák bejut az ízületi folyadékba, ahol a plazmaszint kb. 57%-ának megfelelő koncentrációt ér el. A megoszlási térfogata kb. 30 liter. Átlagos eliminációs felezési ideje 4,0-4,3 óra. Az aceklofenák nagymértékben (> 99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Főleg változatlan formában cirkulál, a plazmában kimutatott fő metabolitja a 4-hidroxi-aceklofenák. A bevett adagnak mintegy kétharmad része távozik a vizelettel, elsősorban hidroxi-metabolitek formájában. Az aceklofenák farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Toxicológia

Nem nyújtottak be új nem-klinikai adatokat, amely jelen típusú beadvány esetében elfogadható.

Ökotoxicitás, a környezeti kockázatok elemzése

Miután az AklofEP 100 mg filmtablettát generikus helyettesítésre szánják, alkalmazása nem jelent a környezet számára a jelenleginél nagyobb megterhelést. Ezért a környezeti kockázatok elemzése nem szükséges.

A nem-klinikai szempontok összefoglalása

A beadvány megfelelő, hivatkozó (így generikus) beadványok esetében részletes nem-klinikai dokumentáció benyújtása nem szükséges.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az aceklofenák széleskörűen használt nem-szteroid gyulladáscsökkentő szer, amelynek forgalomba hozatalát az Európai Unióban több mint tíz éve engedélyezték. Az anyag fenilecetsav-származék, hasonló a diklofenákhoz, noha annál kisebb valószínűséggel okoz gasztro-intesztinális tüneteket.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi összefoglalás

Szájon át adva az aceklofenák gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában felszívódik. A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25 – 3,0 óra alatt éri el. Bejut az ízületi folyadékba, ahol a plazmaszint kb. 57%-ának megfelelő koncentrációt ér el. A megoszlási térfogata kb. 30 liter. Eliminációs felezési ideje átlagosan 4 óra. Nagymértékben (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Főként változatlan formában cirkulál. Fő metabolitjaként a plazmában a 4-hidroxi-aceklofenákot mutatták ki. A bevett adagnak mintegy kétharmad része ürül a vizelettel, elsősorban hidroximetabolitek formájában.

Az aceklofenák farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A Kérelmező a beadvány alátámasztására bioegyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be.

Elrendezés

A vizsgálat randomizált, nyílt, egy dózisú, keresztezett (két szekvencia, két periódus) volt. Az egészséges önkénteseket véletlenszerűen osztották be négy csoportba. Ez a standard elrendezés megfelel az azonnali hatóanyag-leadású, lineáris farmakokinetikát mutató hatóanyagú orális készítmények bioegyenértékűségi vizsgálatának. A beadott adag minden periódusban 100 mg aceklofenák volt. A referencia-tabletta az Airtal (Almirall Prodesfarma, S.A, Spanyolország) volt.

A kinetikai vizsgálathoz szükséges 10-10 ml-nyi vérmintákat közvetlenül a gyógyszer bevétele előtt, valamint utána 20 perccel, 40 perccel, 1 órával, majd 1 óra 15 perc, 1 óra 30 perc, 1 óra 45 perc, 2 óra, 2 óra 15 perc, 2 óra 30 perc, ezt követően 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, és 24 órával vették. Egy hetes kimosási periódust alkalmaztak a két kezelés között.

Minőségbiztosítás

A vizsgálat klinikai fázisát a szponzor saját klinikai monitorai ellenőrizték.

Bioanalitika

Érzékeny és teljes mértékben validált HPLC/UV módszert fejlesztettek ki a plazma aceklofenák tartalmának meghatározására.

Statisztika

Az AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékeket variancia-analízis (ANOVA) módszerrel vizsgálták logaritmikus transzformációjukat követően. Az ANOVA a MIXED eljárással, a SAS SAS/STAT szoftver moduljával folyt. Ha az ANOVA nem talált szignifikáns különbségeket, a „különbség nem bizonyított” konklúziót vonták le. A legkisebb négyzet-átlagok hányadosait és 90%-os geometrikus konfidencia-intervallumokat (CI) számolták ki a ln-transzformált AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékekre. Az inter-subjektum varációs koefficienseket (CV) szintén kiszámolták.

Eredmények

Az aceklofenák statisztikai analízise		
	Hányados (Teszt/Referencia)	Standard 90% CI (Teszt/Referencia)
ln C_{max}	91,33	81,21–102,70
ln AUC_{0-t}	98,63	94,55–102,88
ln $AUC_{0-\infty}$	98,76	94,65–103,06
T_{max}^*	+0,125**	83,50–132,90
*Hauschke's non-parametric test		
**Median difference		

Összegzés

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredményei megfelelnek a vonatkozó útmutató: *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* követelményeinek. A Kérelmező tablettája és az originális (referencia) termék ennél fogva alapvetően hasonlóknak tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

Az aceklofenák nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer. Gyulladásgátló hatásán kívül fájdalomcsillapító is.

Hatásmechanizmusa elsősorban a prosztoglandin-szintézis gátlásán alapul. Az aceklofenák a prosztoglandinok képződésében szerepet játszó ciklo-oxigenáz enzim hatásos inhibitora.

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 bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok összefoglalása

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az AklofEP 100 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az Airtal 100 mg tablettával a Kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány az aceklofenák nem-szteroid gyulladásgátló hatóanyag generikus készítménye. A kért javallatok:

- osteoarthritis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, valamint egyéb fájdalmas mozgásszervi kórképek (pl. periarthritis humeroscapularis és egyéb extraarticuláris rheumatismusok esetén);
- különböző fájdalmas állapotok (mint pl. derékfájás, fogfájás és primer dysmenorrhea) kezelésére.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az aceklofenákra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. Az AklofEP 100 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az innovátor (originátor) Airtal 100 mg filmtablettájával a Kérelmező bizonyította. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

V.1.1 Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

V.1.2 Farmakovigilancia rendszer

A Kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a követelményeknek. A Kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

V.1.3 Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelési terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó generikus beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. Ez az indoklás elfogadható.

V.1.4 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A Kérelmező 3 évenkénti PSUR benyújtásért folyamodott. Az aceklofenák megtalálható a Gyógyszerhatósági Vezetők által közzétett PSUR szinkronizációs listán az 1990. március 19-i javasolt EU Harmonizált Születésnapjal és a vonatkozó Data Lock Point-tal. A következő PSUR DLP-je 2014. március. A javaslat elfogadható.

V.1.5 Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2. Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált az originátor készítményével.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztatót 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 előírásainak megfelelően.

**VI. Módosítások: az eredeti eljárás befejeződése utáni lépések, amelyek hatással lehetnek a
Publikus értékelő jelentés szövegére**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatási szám	A gyógyszer információs anyagát érinti	Az eljárás kezdetének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedély vagy elutasítás	Értékelő jelentés csatolva
Új hatóanyag gyártó a régi helyett, IA	OGYI/37196/2011	nem	2011. 09. 13.	2011. 10.13.	eng.	nem
Az ömlesztett készítmény új gyártóhelye, tétel nagyság-csökkentés, IB	OGYI/37197/2011	nem	2011. 09. 13.	2012. 02. 27.	eng.	nem
Új alternatív hatóanyag-gyártó bejelentése, IA	OGYI/27891/2012	nem	2012. 07. 04.	2012. 08. 03.	eng.	nem