



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 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:

Diazepeks

5 mg/ml oldatos injekció

(diazepám)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Coldwell Pharma Bt.

Kelt: 2016. szeptember 1.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	14
III.2 Farmakológia.....	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia.....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	16
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 Bioegyenértékűség	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	18
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	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT.....	21

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelt a Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció 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 Coldwell Pharma Bt.

A készítmény hatóanyaga a diazepam. Milliliterenként 5 mg, egy ampulla (2 ml) 10 mg diazepamot tartalmaz.

Egyéb összetevők: benzoésav (E210), nátrium-benzoát (E211), propilén-glikol, benzil-alkohol, etanol 96% és injekcióhoz való víz.

Színtelentől halvány sárgáig terjedő színű, zöldes árnyalatú, látható részecskéktől mentes, tiszta steril 2 ml oldat, törőgyűrűvel vagy törőponttal, valamint két darab kék kódgyűrűvel ellátott I-es típusú, színtelen, boroszilikát üvegampullában. 5 x 2 ml ampulla PVC tálcán, 2 db tálca (10 ampulla) dobozban.

A diazepam a benzodiazepinek nevű gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció (a továbbiakban: Diazepeks) szorongásoldó készítmény, amelynek egyúttal görcsállapotokat szüntető, nyugtató, és a nem kívánt izomfeszülést csökkentő hatása is van.

A Diazepeks a következő esetekben alkalmazható:

- szorongással, nyugtalansággal járó betegségek, beleértve a hirtelen alkoholemegvonás miatt kialakult tünetek (*delirium tremens*) kezelését;
- a vázizomzat különböző eredetű görcsös állapotának oldása;
- görcsállapotok (pl. epilepszia, tetanusz) kiegészítő kezelése;
- sebészeti, diagnosztikus beavatkozások, például fogászati beavatkozás, endoszkópiás vizsgálat (tükrözéses vizsgálat) előkészítése;
- altatás bevezetése.

Tudnivalók a Diazepeks alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Diazepeks:

- annál, aki allergiás a diazepamra, egyéb benzodiazepinekre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- annál, aki súlyos izomgyengeségben (*miaszténia grávisz*) szenved;
- súlyos, nehézlégzéssel járó légzőszervi betegség esetén;
- annál, aki súlyos májbetegségben szenved;
- annál, aki alvási apnoében (alvás közbeni légzéskimaradás) szenved;
- a terhesség első harmadában;
- szoptatás időszakában;
- a zöldhályog egyes formái esetén;
- alkohollal vagy egyéb pszichotróp szerrel történt mérgezés esetén;

- annál, aki drog- vagy alkoholfüggő (kivétel a hirtelen alkoholemegvonás tüneteinek kezelése);
- pszichotikus állapot kezelésére elsődleges gyógyszerként;
- depresszió és depresszióra visszavezethető szorongás kezelésére.

Benzil-alkohol tartalma miatt a készítmény koraszülötteknek és újszülötteknek nem adható.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt alkalmazják nála a Diazepeks-et, a beteg beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- idős, legyengült, aluszékony vagy tüdőbetegségben szenved, mert kezelőorvosa ennek megfelelően fogja beállítani az adagját;
- vese- vagy májkárosodásban szenved.

Függőség

A diazepám-kezelés során függőség alakulhat ki. A függőség kialakulásának a kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés időtartama hosszabb és/vagy nagyobb adagokban kapják a gyógyszert, különösen, ha kórelőzményükben alkohol- és/vagy drogfüggőség szerepel.

Ha fizikai függőség alakult ki, a kezelés hirtelen megszakítása elvonási tüneteket okoz, amelyek a következők lehetnek: fejfájás, izomfájdalom, súlyos szorongás, feszültség, nyugtalanság, alvászavarok, zavartság, illetve ingerlékenység. Súlyos esetekben az alábbi tünetek fordulhatnak elő: deperszonalizáció (a beteg úgy érzi, mintha a saját életének kívülálló megfigyelője lenne), derealizáció (idegennek érzi magát a megszokott környezetében), rendkívül érzékeny hallás (hiperakuzis), a végtagok zsibbadása és szúró fájdalma, fényre, hangokra és testi érintésre való túlzott érzékenység, hallucinációk, illetve epilepsziás görcsrohamok.

A várt hatásnak ellentmondó reakciók

A készítmény alkalmazása során előfordulhatnak a várt hatásnak ellentmondó reakciók, amelyek a következők lehetnek: nyugtalanság, izgatottság, ingerlékenység, agresszió, téveszmék, dührohamok, rémálmok, hallucináció, elmezavar, nem megfelelő viselkedés és egyéb negatív magatartási formák. Amennyiben ezek előfordulnak, a beteg beszéljen kezelőorvosával, mert a kezelést meg kell szakítani. Ezek a reakciók többnyire gyermekeknél és idősebb betegeknél jelentkeznek.

A tünetek kiújulása

A kezelés elhagyását követően átmeneti jellegű tünetegyüttes alakulhat ki, amelynek lényege a kezelés megkezdését szükségessé tevő tünetek ismételt megjelenése – még kifejezettebb formában. Kísérheti hangulatingadozás, szorongás, alvászavar, illetve nyugtalanság. Ennek elkerülésére a kezelőorvosa a gyógyszer teljes elhagyását megelőzően fokozatosan fogja csökkenteni a beteg adagját.

Emlékeztetkiesés

Ez a készítmény rövid emlékezetkiesést (anterográdnémiát) okozhat. Ez az állapot leg-gyakrabban röviddel a gyógyszer alkalmazása után jelentkezik. A beteg számára biztosítani kell, hogy a kezelést követően legyen lehetősége megszakítás nélkül legalább 7-8 órát aludni annak érdekében, hogy ennek a kockázatát csökkentsék.

Idős betegeknél a Diazepeks alkalmazásakor nagyobb a valószínűsége, hogy emlékezetzavar jelentkezik, és az elesés veszélye is nő.

Gyermekek

A diazepám biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták, ezért alkalmazásakor ebben a korcsoportban különleges óvatosság szükséges, és adása csak akkor javasolt, ha nincs más lehetőség a kezelésre. 30 naposnál fiatalabb újszülöttek esetében az injekciós alkalmazás hatékonysága nem bizonyított.

Egyéb gyógyszerek és a Diazepeks

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg az alábbi gyógyszereket szedi:

- egyes depresszió elleni gyógyszerek (például fluvoxamin vagy fluoxetin), nyugtatók, erős fájdalomcsillapítók (ópiátok), altatók, epilepszia kezelésére használt gyógyszerek, és egyes allergia elleni gyógyszerek (mellékhatásként álmoságot okoz). Ezek a gyógyszerek hasonló módon hatnak, mint a Diazepeks és álmoságot okozhatnak. Az ópiát-fájdalomcsillapítók felerősítik a diazepám légzésdepresszív hatását;
- cimetidin vagy omeprazol (gyomorfekély kezelésére szolgáló gyógyszer), egyes gombaellenes gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol és flukonazol), diszulfiram (alkohol megvonásnál alkalmazzák), izoniazid (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák) és néhány vírus ellenes gyógyszer (amprenavir és ritonavir). Ezek a diazepámnak a szervezetből történő lassabb kiürülését idézhetik elő, ezáltal felerősítik és meghosszabbítják a nyugtató hatást;
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák), karbamazepin, fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszerek), amely a diazepámnak a szervezetből történő gyorsabb kiürülését idézheti elő;
- izomlazítók (például baklofén, tizanidin);
- olyan gyógyszerek, amelyek vérnyomáscsökkenést okoznak (például moxonidin, lofexidin, nabilon és ciszaprid);
- teofillin (asztma és tüdőbetegség kezelésére alkalmazzák);
- levodopa (Parkinson-kór kezelésére alkalmazzák).

A Diazepeks egyidejű alkalmazása alkohollal

A Diazepeks alkalmazásának, illetve hatásának időtartama alatt az alkoholfogyasztás szigorúan tilos.

Terhesség és szoptatás

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

A készítmény a terhesség első harmadában nem alkalmazható. A második és harmadik harmadban a kezelőorvos csak a legszükségesebb esetben, egyedi orvosi elbírálás után fogja előírni a készítmény alkalmazását, mert a diazepam hatással lehet az újszülöttre.

A készítmény szoptatás alatt nem alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diazepeks gyengítheti az ítélőképességet és megnyújthatja a reakcióidőt, így hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (a beteg álmosnak, fáradtnak érezheti magát).

A készítmény alkalmazásának első szakaszában gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni tilos az alkalmazást követő 12-24 órán belül. A továbbiakban a korlátozás mértékét a kezelőorvos egyénenként határozhatja meg.

A Diazepeks benzoésavat, nátrium-benzoátot, propilénlikolt, benzil-alkoholt és etanolt tartalmaz

A benzoésav és a nátrium-benzoát újszülötteknél növelheti a sárgaság kockázatát.

A propilénlikol hasonló tüneteket okozhat, mint az alkohol, ezért hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A készítmény 30 mg benzil-alkoholt tartalmaz ampullánként. A benzil-alkohol csecsemőknél és 3 év alatti gyermekeknél toxikus és allergiás reakciókat okozhat. Koraszülötteknek és újszülötteknek nem adható.

Ez a készítmény 12 térfogat % etanolt (alkohol, legfeljebb 200 mg adagonként, ami 5 ml sörrel, 2 ml borral megegyező adag) tartalmaz. Alkoholizmus esetén a készítmény ártalmatlan. Alkohol-tartalma miatt terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl. májbetegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

Hogyan kell alkalmazni a Diazepeks-et?

A beteg kizárólag orvosi rendelésre kaphat Diazepeks injekciót, az orvos által előírt adagban és ideig.

A Diazepeks-et kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni a betegnek, vénába vagy izomba adott lassú injekció formájában. Az alkalmazandó adagot a kezelőorvos egyénileg határozza meg a beteg életkora és a betegsége súlyosságának megfelelően.

Mit tegyen, akinél az előírtnál több Diazepeks-et alkalmaztak?

Mivel ezt a gyógyszert a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember adja be, nem valószínű, hogy túladagolás következik be.

A Diazepeks túladagolása központi idegrendszeri depressziót okozhat, amely izomgyengeséget, zavartságot, aluszékonyságot, valamint ritka esetben feszültséget, izgalmat idézhet elő. Súlyos túladagolás reflexhiányt, eszméletvesztést, keringési és légzési zavarokat és légzési elégtelenséget okozhat.

Aki véletlenül kapja meg ezt a gyógyszert, azonnal forduljon orvoshoz.

Amennyiben a Diazepeks-et más, a központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel együtt adják, a túladagolás tünetei már a kezelőorvos által felírt szokásos Diazepeks-adag esetén is jelentkezhetnek.

Tennivalók túladagolás esetén: a Diazepeks túladagolása vagy annak gyanúja esetén értesíteni kell a kezelőorvost és az összes, a beteg közelében lévő gyógyszert, dobozt, üveget össze kell gyűjteni.

Lehetséges mellékhatások

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

Az alább felsorolt gyakorisági adatok tájékoztató jellegűek, nem klinikai vizsgálatok statisztikai értékeléséből származnak.

A leggyakoribb mellékhatások dóziszfüggők: fáradékonyság, álmoság és izomgyengeség, melyek túlnyomórészt a kezelés kezdetén fordulnak elő, és általában megszűnnek a további alkalmazás során.

Ritkán a mozgások, és a járás pontatlanná, rendezetlenné válhatnak, zavartság, szédülés, fejfájás, remegés, kedélyállapot-romlás, látászavar, bőrkiütés, bőrpír, székrekedés, elkent beszéd, alacsony vérnyomás, vizelettartási vagy vizeletürítési nehézség, hányinger, az idegrendszer egy bizonyos részének működési zavarai, szájszárazság, fokozott nyáltermelés, csökkent vagy fokozott szexuális késztetés, csökkent szívverésszám fordul elő, légzésgyengülés, emlékezetzavar léphet fel.

Ritkán a várt hatásnak ellentmondó izgalmi tünetek: nyugtalanság, szorongás-fokozódás, ingerlékenység, ellenségesség, álmatlanság, érzékelési zavarok (hallucináció), fokozott izomfeszülés, agresszió, téveszme, dührohamok, rémálmok, pszichiátriai problémák, nem megfelelő viselkedés, és egyéb negatív viselkedési formák is megjelenhetnek.

Rendkívül ritkán májműködési zavar, sárgaság, vérképzőszervi zavar jelentkezhet.

Mellékhatások melyek gyakorisága nem ismert: csökkent éberség, alvászavar, légzésproblémák, szívelégtelenség (beleértve a szívmegeállást is), gyógyszerrel való visszaélés, csökkent izomfeszülés, izomgyengeség, aluszékonyság napközben, kettős látás, homályos látás, személyiségzavar, visszérgyulladás, vérrögképződés a vénákban, elváltozás az erekben, és irritáció, duzzanat az injekció beadásának helyén. Intramuszkuláris (izomba történő) adáskor, a beadás helyén fájdalom, bőrpír jelenhet meg.

Minden gyógyszerrel szemben kialakulhat allergiás reakció. Akinél korábban már előfordult gyógyszerallergia, mondja el ezt kezelőorvosának, mielőtt megkapná a Diazepeks-et. Aki a Diazepeks alkalmazása mellett bőrkiütést észlel, feltétlenül forduljon kezelőorvosához.

Függőség

A készítmény folyamatos alkalmazása (még terápiás adagolásban is) fizikai függőség kialakulásához vezethet, így a kezelés megszakítása elvonási tüneteket és az eredeti betegség kiújulásának tüneteit válthatja ki (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt).

Hogyan kell a Diazepeks-et tárolni?

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az ampullák a dobozukban tartandók. Nem fagyasztható!

Ne alkalmazható ez a gyógyszer, ha az oldat zavaros vagy fázisokra vált szét.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. július 13-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező 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 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdésében és 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő 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 Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Coldwell Pharma Bt.

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció az eljárásban hivatkozott (referens) készítménnyel megegyezően parenterálisan alkalmazandó vizes oldat, ezért bioegyenértékűségének biohasznosulási vizsgálatokkal való igazolása nem szükséges a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján. A referens készítmény a Richter Gedeon Nyrt. Seduxen 5 mg/ml oldatos injekció elnevezésű készítménye volt, mely 1969-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt Magyarországon.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus gyógyszer) került kiadásra.

A készítmény hatóanyaga a diazepam.

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció javallatai:

- akut szorongásos reakciók és szorongásos betegségek esetén a súlyos szorongás, intenzív félelem, agított állapot, feszültség alkalmi vagy átmeneti tüneti kezelése. Szorongásos tünetekkel, motoros nyugtalansággal járó különböző eredetű betegségek és állapotok adjuváns kezelése;
- akut alkoholmegvonási tünetcsoport, *delirium tremens* adjuváns kezelése;
- a vázizomzat különböző eredetű spastikus állapotainak (rigiditás, contractura, spinalis és supraspinalis interneuronális sérüléseket követő és cerebrális eredetű spasmus, poliomyelitis, paraplegia, athetosis, hyperkinesis, stiff-man szindróma) oldása. Lokális traumák (sérülések, gyulladások) esetén adjuvánsként a reflektórikus izomgörcsök csillapítása;
- konvulziós kórképek, görcsállapotok adjuváns kezelése, beleértve az epilepsiás rohamok minden formáját (focalis, generalizált, status epilepticus, psychomotoros, petit mal, grand mal), az eclampsiát, a tetanust;
- sebészeti, diagnosztikus beavatkozások, cardioverzio előkészítése;
- narkózisban a narkotikumok adásának bevezetése, kiegészítése.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény diazepamot tartalmaz hatóanyagként.

A referens készítmény a Richter Gedeon Nyrt. Seduxen 5 mg/ml oldatos injekció elnevezésű készítménye.

A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

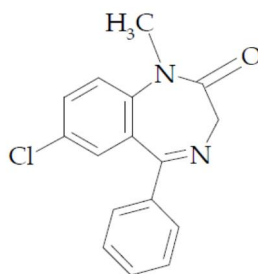
II.2 Hatóanyag

A diazepam hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó adatokat Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): diazepam

Kémiai név: 7-klór-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Szerkezet:



A diazepam fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben alig oldódik, alkoholban (96%) oldódik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra.

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

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: színtelentől halvány sárgáig terjedő színű, zöldes árnyalatú, szilárd részecskéktől mentes, tiszta steril oldat (pH= 6,2-6,9).

Csomagolása: 2 ml oldat, törővonallal vagy törőponttal ellátott, I-es típusú, színtelen boroszilikát üvegampullában. A lezárt ampulla színes gyűrűvel van jelölve, a felső és az alsó gyűrű egyaránt kék színű.

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: benzoé sav, nátrium-benzoát, propilén-glikol, benzil-alkohol, etanol (96%) és injekcióhoz való víz.

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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak 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 termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 4 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Hűtőszekrényben

(2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az ampullákat tartsa a dobozban. Nem fagyasztható!”

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A diazepam farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány viszonyának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűségre 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 diazepam benzodiazepin származék, mely az agy fő gátló neurotranszmitterének, a gamma-aminovajsavnak (GABA) a hatásait erősíti. Hatását a GABA-erg szinaptikus gátlás hatékonyságának fokozása útján fejti ki, elsősorban a limbikus rendszer, a szubkortikális formációk, a thalamus és a hypothalamus területén. A GABA_A receptor alloszterikus kötőhelye a központi idegrendszeri depresszánsok közül a benzodiazepineknek, így a diazepamnak is. A GABA_A receptorkomplexum részét képező több benzodiazepin receptor altípus ismert (ω_1 - ω_6). A benzodiazepin receptor agonistái anxiolitikus, anticonvulsiv, szedatohypnotikus és izomrelaxáns hatással rendelkeznek. Nem okoznak általános neuronális gátlást. A benzodiazepinek GABA_A receptoron történő kötődésének következtében megnő a receptor affinitása a GABA iránt. Ez a receptorkomplexen elhelyezkedő klorid-csatorna elhúzódozó aktivációját eredményezi, aminek során nagyobb mennyiségű kloridion áramlik be a neuronba, fokozott mértékben hyperpolarizálva a sejtmembránt és gátolva az ingerületátvitelt.

III.3 Farmakokinetika

A diazepam erősen (kb. 99%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez. Erősen lipoldékony, átjut a vér-agy gáton. Felezési ideje kb. 3 óra. A diazepam a májban metabolizálódik, fő metabolitjai a N-dezmetildiazepam (nordazepam) és oxazepam, előbbi aktivitása az anyavegyületével közel azonos. Mind a diazepam, mind a nordazepam lassú hidroxiláció során alakul egyéb aktív metabolitokká, ilyen az oxazepam is. Az anyavegyület hatását a még hosszabb felezési idejű (kb. 60 óra) nordazepam kitolja. Tartós alkalmazás mellett a nordazepam relatív hányada megemelkedik a szervezetben. A diazepam és metabolitjai átjutnak a placentán és kiválasztódnak az anyatejbe. A diazepam főként szabad vagy konjugált metabolitjai formájában választódik ki a vizelettel.

III.4 Toxikológia

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

Akut toxicitás: a *per os* LD₅₀ 720 mg/ttkg egérben, 1240 mg/ttkg patkányban, i.p. LD₅₀ 150 mg/ttkg egérben. Majomban i.p. 400 mg/ttkg a 6. napon elhullást okozott. Reprodukciós vizsgálatok: *per os* 100 mg/ttkg mellett patkányban a terhességek és élve születések száma csökkent. Ennél alacsonyabb dózis mellett az élve születések száma a normál határokon belül maradt. Ezekben a vizsgálatokban néhány újszülött állaton csontrendszeri vagy más rendellenességet észleltek. További vizsgálatok 80 mg/ttkg/nap dózis mellett patkányban nem igazoltak teratogén hatást.

Állatkísérletek alapján felmerült a hasonló vegyület: az oxazepam carcinogen tulajdonsága. A benzodiazepinek kísérleti állatokban való carcinogenitására vonatkozóan nincs elegendő bizonyíték.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a diazepam farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

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

A beadvány a referens készítménnyel való egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A készítmény vizes oldatos injekció. Mind intravénás, mind intramuszkuláris alkalmazása lehetséges.

Felszívódás és eloszlás: a diazepam intramuscularis alkalmazását követően teljesen, de az orális alkalmazásnál nem gyorsabban szívódik fel. Intramuscularis alkalmazást követően 30-60 perc szükséges a C_{max} eléréséhez (T_{max}).

A diazepam erősen (kb. 99%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez. Erősen lipidoldékony, átjut a vér-agy gáton. A plazmában a diazepam koncentrációja két fázisban csökken: a kezdeti rapid megoszlási fázist, ami 1 órára tehető felezési idejű, kb. 24-48 órás nyújtott terminális eliminációs fázis követi, ami a metabolitokra vonatkozóan még hosszabb.

Fő metabolitjai: N-dezmetildiazepam (nordazepam), oxazepam, előbbi aktivitása az anyavegyületével közel azonos. Mind a diazepam, mind a nordazepam lassú hidroxiláció során alakul egyéb aktív metabolitokká, ilyen az oxazepam is. Az anyavegyület hatását a még hosszabb felezési idejű (kb. 60 óra) nordazepam kitolja. Tartós alkalmazás mellett a nordazepam relatív hányada megemelkedik a szervezetben. A diazepam a májban metabolizálódik, metabolitja még a temazepam. A diazepam főként szabad vagy konjugált metabolitjai formájában választódik ki a vizelettel.

Újszülöttekben, idősekben, vese- és májbetegekben az eliminációs felezési idő akár többszörösére is emelkedhet. A diazepam és metabolitjai átjutnak a placentán és kiválasztódnak az anyatejbe.

IV.2.2 Bioegyenértékűség

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott.

A referens készítmény a Richter Gedeon Nyrt. Seduxen 5 mg/ml oldatos injekció elnevezésű gyógyszere.

Mivel a készítmények parenterálisan adandó vizes oldatok, ezért a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján bioegyenértékűségi vizsgálat nélkül egyenértékűeknek tekintendők.

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.

A diazepam hatásait a GABA-erg (gamma-aminovajsav) szinaptikus gátlás hatékonyságának fokozása útján fejt ki, elsősorban a limbikus rendszer, a subcorticalis formációk, a thalamus és a hypothalamus területén. A GABA a fő központi idegrendszeri gátló neurotranszmitter. A GABA_A receptor alloszterikus kötőhelye a központi idegrendszeri depresszánsok közül a benzodiazepineknél is, így a diazepamnak. A benzodiazepin receptor agonistái anxiolitikus, anti-convulsiv, szedatohypnotikus és izomrelaxáns hatással rendelkeznek. Nem okoznak általános neuronális gátlást. A benzodiazepineknél GABA_A receptoron történő kötődésének következtében megnő a receptor affinitása a GABA iránt. Ez a receptorkomplexen elhelyezkedő klorid-csatorna elhúzódozó aktivációját eredményezi, aminek során nagyobb mennyiségű kloridion áramlik be a neuronba, fokozott mértékben hyperpolarizálva a sejtmembránt és gátolva az ingerületátvitelt. A GABA_A receptorkomplexum részét képező több benzodiazepin receptor altípus ismert (ω_1 - ω_6), melyek hatásukban különböznek, az egyes hatásokért különböző receptorokon történő kötődés felelős.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak (a referens készítményének). Az originátor Seduxen 5 mg/ml oldatos injekció hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A diazepam mellékhatás-profilja jól ismert. Generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékűnek tekinthető 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	Alkalmazás myastenia gravis, súlyos légzési elégtelenség, súlyos máj-elégtelenség, alvási apnoé szindróma fennállása esetén. Alkohollal és CNS depresszánsokkal történő együttes alkalmazás. Gyógyszerfüggőség kialakulása. A CNS depresszió hatásai (szívelégtelenség, szívmegállás, keringési depresszió, légzésdepresszió).
Fontos lehetséges kockázatok	Alkalmazás terhesség alatt.
Hiányzó információ	Alkalmazás 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél.

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) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kíséroraitaiban 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 közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A készítmény a Seduxen 5 mg/ml oldatos injekció generikuma. Új nem-klinikai és klinikai vizsgálatokra nincs szükség, a beadvány értékelése az említett referens készítménnyel való alapvető hasonlóságon alapul. Mindkét készítmény vizes oldatos injekció, ezért a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján bioegyenértékűségi vizsgálat nem szükséges, a kérelmezett és a referens készítmény e nélkül is bioegyenértékűnek tekintendő.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély a Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció készítményre megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a diazepam injekció gyógyszerformájú generikus készítménye. A kért javallatok:

- akut szorongásos reakciók és szorongásos betegségek esetén a súlyos szorongás, intenzív félelem, agitált állapot, feszültség alkalmi vagy átmeneti tüneti kezelése. Szorongásos tünetekkel, motoros nyugtalansággal járó különböző eredetű betegségek és állapotok adjuváns kezelése;
- akut alkoholemegvonási tünetcsoport, *delirium tremens* adjuváns kezelése;
- a vázizomzat különböző eredetű spastikus állapotainak (rigiditás, contractura, spinalis és supraspinalis interneuronális sérüléseket követő és cerebrális eredetű spasmus, poliomyelitis, paraplegia, athetosis, hyperkinesis, stiff-man szindróma) oldása. Lokális traumák (sérülések, gyulladások) esetén adjuvánsként a reflektórikus izomgörcsök csillapítása;
- konvulziós kórképek, görcsállapotok adjuváns kezelése, beleértve az epilepsiás rohamok minden formáját (focalis, generalizált, status epilepticus, psychomotoros, petit mal, grand mal), az eclampsiát, a tetanust;
- sebészeti, diagnosztikus beavatkozások, cardioverzio előkészítése;
- narkózisban a narkotikumok adásának bevezetése, kiegészítése.

Miután mindkét készítmény vizes oldatos injekció, a kérelmezett gyógyszer a referensnek választott Seduxen 5 mg/ml oldatos injekcióval (Richter Gedeon Zrt.) egyenértékűnek tekinthető.

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

A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a diazepam nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív, ezért a Diazepeks 5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt.

V.2 Osztályozás

Gyógyszertárból 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 OGYÉI/	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
A forgalomba hozatali engedély-jogosultság változása Coldwell Pharma→AS Grindeks, Lettország. IA	41429/2016	igen	2016. 08. 11.	2016. 08. 17.	engedélyezve	nem