



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:

Adexor Prolong

40 mg, 80 mg retard kemény kapszula

(trimetazidin-dihidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: EGIS Gyógyszergyár Zrt.

Kelt: 2017. február 22.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia.....	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	14
IV.2.2 Biohasznosulási vizsgálatok.....	14
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	21
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 Adexor Prolong 40 mg, 80 mg retard kemény kapszula gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az EGIS Gyógyszergyár Zrt.

A készítmény hatóanyaga a trimetazidin-dihidroklorid. Egy kemény kapszula 40 mg, illetve 80 mg trimetazidin-dihidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- kapszulátöltetek: szacharózt és kukoricakeményítőt tartalmazó cukorgömböcskék, hipromellóz, etilcellulóz, tributil-acetilcitrát, talkum, magnézium-sztearát;
- kapszulahéj:
 - o 40 mg retard kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171),
 - o 80 mg retard kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172);
- jelölőfesték:
 - o 40 mg retard kapszula: sellak (E904), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172), kálium-hidroxid (E525), propilén-glikol (E1520), 28%-os ammónium-hidroxid (E527),
 - o 80 mg retard kapszula: sellak (E904), titán-dioxid (E171), szimetikon, propilén-glikol (E1520), 28%-os ammónium-hidroxid (E527).

Az Adexor Prolong 40 mg retard kemény kapszula fehér vagy csaknem fehér, gömbölyű, bevont granulátum 3-as méretű, fehér alsó és felső részű, felső részén szürke Servier logóval () és „40” felirattal ellátott kemény zselatin kapszulába töltve.

Az Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula fehér vagy csaknem fehér, gömbölyű, bevont granulátum 2-as méretű, fehér alsó és narancsvörös felső részű, felső részén fehér Servier logóval () és „80” felirattal ellátott kemény zselatin kapszulába töltve.

A retard kemény kapszulák OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

Az Adexor Prolong kemény kapszula (a továbbiakban: Adexor Prolong) más gyógyszerekkel együtt adva a koszorúér-betegség okozta mellkasi fájdalom (angina pectorisz) kezelésére használható felnőtteknél.

Tudnivalók az Adexor Prolong retard kemény kapszula szedése előtt

Ne szedje az Adexor Prolong-ot, aki

- allergiás (túlérzékeny) a trimetazidinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- Parkinson-kórban szenved (a mozgások szabályozását érintő idegrendszeri betegség, ami remegéssel, merev testtartással, lassú mozdulatokkal, csoszogó léptekkel és bizonytalan járással jár),

- súlyos vesebetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ez a gyógyszer nem használható anginás rohamok, illetve szívroham kezelésére, sem instabil angina pektorisz kezdeti gyógyítására.

Anginás roham esetén a kezelőorvoshoz kell fordulni. Vizsgálatokra lehet szükség és valószínűleg változtatni fognak a kezelésen.

Ez a gyógyszer súlyosbíthat olyan tüneteket, mint a remegés, merev testtartás, lassú mozdulatok és csoszogás, bizonytalan járás, különösen idős betegek esetén. Ilyen tünetek jelentkezése esetén a beteg értesítse kezelőorvosát, aki felül fogja vizsgálni a kezelését.

Súlyos májelégtelenségben a készítmény csak egyedi orvosi elbírálás alapján alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Az Adexor Prolong szedése 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Adexor Prolong

Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatás nem ismert. Ennek ellenére a beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Adexor Prolong egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Adexor Prolong bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség alatt az Adexor Prolong alkalmazása kerülendő. Amennyiben a készítmény alkalmazását követően derül fény terhességre, a beteg kérje ki kezelőorvosa véleményét. Csak orvosa dönthet a készítmény további alkalmazásáról.

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

Nem ismert, hogy a trimetazidin kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért a szoptatás időszaka alatt alkalmazása kerülendő.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer szédülést és álmodást okozhat, amik ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Adexor Prolong szacharózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztette arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni az Adexor Prolong-ot?

A készítmény ajánlott adagja naponta 1 kapszula reggel bevéve.

Az Adexor Prolong-ot szájon át, egészben, felnyitás nélkül, egy pohár vízzel kell bevenni étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

Aki vesebetegségben szenved vagy 75 évnél idősebb, annak lehetséges, hogy orvosa módosítani fogja a gyógyszer adagolását.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Adexor Prolong-ot vett be?

Haladéktalanul forduljon tanácsért orvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi betegellátó részlegéhez. Vigye magával a gyógyszer dobozát!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Adexor Prolong-ot?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, majd folytassa alkalmazását a megszokott időpontokban.

Abbahagyható-e idő előtt az Adexor Prolong szedése?

A beteg az orvos által előírt ideig szedje gyógyszerét. Ha szeretné abbahagyni, beszélje meg kezelőorvosával.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Adexor Prolong is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érint): szédülés, fejfájás, hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányinger, hányás, kiütés, viszketés, csalánkiütés, gyengeségérzés.

Ritka mellékhatások (10 000 betegből 1-10 beteget érint): szívdobogás érzése, soron kívüli szívdobbanások (extraszisztole), szapora szívverés, hirtelen felálláskor kialakuló alacsony

vérnyomás, amit rosszullet, szédülés, összeesés kísérhet, bágyadtság, általános rosszullet-érzés, szédülés, kipirulás.

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

- idegrendszeri (úgy nevezett parkinsonos) tünetek jelentkezhetnek, mint például szokatlan mozdulatok, úgymint a kezek és ujjak remegése és rángása, a test rángatózó mozgása, csoszogó járás és a karok és lábak merevsége, melyek általában a kezelés elhagyását követően megszűnnek);
- alvászavarok (álmatlanság, aluszékonyság), székrekedés, súlyos allergiás reakció (testszerte vörös, hólyagos kiütésekkel, az arc, az ajkak, a szájüreg, a nyelv vagy a torok duzzanatával, ami nyelési és légzési problémát is okozhat);
- a vérben található fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése, ami fertőzésekre hajlamosít. A vérlemezkék számának csökkenése a vérben, ami a vérzések és véraláfutások kockázatát növeli;
- májbetegség (hányinger, hányás, étvágytalanság, általános rossz közérzet, láz, viszketés, a bőr és a szemek sárgára színeződése, világos színű széklet ürítése, sötét színű vizelet).

Hogyan kell az Adexor Prolong-ot tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Adexor Prolong 40 mg, 80 mg retard kemény kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. október 21-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az EGIS Gyógyszergyár Zrt.

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula az Adexor nevű készítmények családbővítése. Az EGIS Adexor MR módosított hatóanyagleadású filmtablettája Magyarországon 2003 óta van forgalomban.

Az Adexor Prolong készítmény hatásosságát és biztonságosságát irodalmi hivatkozásokkal és klinikai vizsgálatokkal megfelelően alátámasztották.

A készítmény hatóanyaga a trimetazidin-dihidroklorid.

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula javallata: felnőtt betegnek stabil angina pectoris kiegészítő tüneti kezelésére, amennyiben az elsővonalbeli antianginás kezelések nem biztosítanak megfelelő kontrollt, vagy a páciens nem tolerálja a terápiát.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula gyógyszerkészítmények trimetazidin-dihidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme családbővítés; +ismert hatóanyagon alapuló” beadvány.

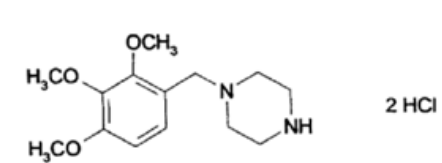
II.3 Hatóanyag

A trimetazidin-dihidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): trimetazidin-dihidroklorid

Kémiai név: 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazin dihidroklorid

Szerkezet:



A trimetazidin-dihidroklorid fehér vagy csaknem fehér, enyhén higroszkópos por, vízben bőségesen, alkoholban mérsékelten oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfára nem hajlamos.

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) Embergyógyászati 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 nehézfém szennyezésre vonatkozóan.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. trimetazidin-dihidrokloridra vonatkozó illetve általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatójával – részletesen ismertette.

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

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmények külleme:

- 40 mg retard kemény kapszula: fehér vagy csaknem fehér, gömbölyű, bevont granulátum 3-as méretű, fehér alsó és felső részű, felső részén szürke Servier logóval és „40” felirattal ellátott kemény zselatin kapszulába töltve.
- 80 mg retard kemény kapszula: fehér vagy csaknem fehér, gömbölyű, bevont granulátum 2-as méretű, fehér alsó és narancsvörös felső részű, felső részén fehér Servier logóval és „80” felirattal ellátott kemény zselatin kapszulába töltve.

Csomagolása: OPA/Al/PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja családbővítés, új gyógyszerforma kifejlesztése volt. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák: magnézium-sztearát, tributil-acetilcitrát, hipromellóz, etilcellulóz, talkum, cukorgömböcskék; a kapszulahéj zselatint és titán-dioxidot (E171) tartalmaz. A 80 mg-os hatásereőség kapszulahéja vörös vas-oxidot is tartalmaz.

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmények 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 megfelelése bizonyított.

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

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

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

A készítmények stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejáratú időt. A készítmények nem igényelnek különleges tárolást.

A készítmények SmPC-je, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A készítmények minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmények megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmények biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A trimetazidin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait a nem-klinikai összefoglaló megfelelően részletezi. A kérelem dokumentációja nem tartalmazza az első Adexor kifejlesztése során elvégzett nem-klinikai vizsgálatok részletes jelentéseit, azonban a hatóanyaggal az első Adexor készítmény engedélyezési eljárásában a részletes preklinikai elemzést elvégezték, jelen beadvány pedig családbővítés. A készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges, az irodalmi összefoglalás elégséges. A trimetazidin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek.

III.2 Farmakológia

Hatásmechanizmus: a trimetazidin az ischaemia, illetve hypoxia fennállása alatt fenntartja a sejten belüli energiaegyensúlyt, megakadályozva az intracelluláris ATP koncentráció csökkenését.

A sejtek homeostasisát a megfelelő ionpumpa-funkciók és a sejtmembrán Na^+ - K^+ transzportjának fenntartásával biztosítja.

A trimetazidin a hosszú-láncú 3-ketoacil-CoA-tioláz enzim részleges gátlása révén gátolja a zsírsavak béta-oxidációját, ami a glükóz-oxidáció fokozódásához vezet. Ischaemiás sejtben a glükóz-oxidáció kisebb oxigén-felhasználást igényel, mint béta-oxidációban. A glükóz-oxidáció fokozása optimalizálja a sejtek energia folyamatait, ezáltal fenntartja a szükséges energia-ellátást az ischaemia alatt.

Farmakodinámiás hatások: ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegeknél a trimetazidin metabolikus szerként hat és a szívizomsejtekben fenntartja a nagy energiaszintű foszfátok intracelluláris szintjét. Az anti-ischaemiás hatást egyidejű hemodinamikai hatások nélkül éri el.

III.3 Farmakokinetika

Felszívódás: *per os* alkalmazást követően a trimetazidin farmakokinetikai profilja egyenletes.

A trimetazidin farmakokinetikai tulajdonságait az étkezés nem befolyásolja. Fehérjékhez való kötődése kismértékű.

A trimetazidin főleg a vizelettel ürül, túlnyomórészt változatlan formában. Teljes test clearance-e a nagyfokú renális clearance eredménye, ami közvetlen összefüggést mutat a kreatinin clearance-szel és kisebb mértékben függ össze a hepaticus clearance-szel.

III.4 Toxikológia

Kutyáknál a terápiás adag 40-szeresének, patkányoknál pedig a 200-szorosának ismételt orális adagolása nem idézett elő sem elhullást, sem bármilyen fizikális, biológiai, anatómiai vagy viselkedésbeli elváltozást.

A humán terápiás adag 100-szorosának orális alkalmazása nem volt hatással a következő reprodukív funkciókra: termékenység, fogamzás, vemhesség, embriogenesis, laktáció, peri- és postnatalis fejlődés és az állatok reprodukív teljesítménye.

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során nem észleltek mutagenitást.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést. Mivel az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula a már forgalomban lévő, napi kétszer alkalmazandó Adexor MR 35 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta helyett alkalmazható naponta egyszer, a 10 mg-nyi trimetazidin környezeti többletterhelés nem számottevő. Ezért környezetterhelési kockázati becslés nem szükséges.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A trimetazidin évtizedek óta ismert és használt hatóanyag, amely a β -ketothioláz enzim gátlása révén javítja a szívizom oxigénhasznosítását. A zsírsavak β -oxidációját gátolva az ATP termelés nagyobb mértékben támaszkodik a glikolízisre, így az oxidatív foszforiláció mellett maga a glikolízis is termel ATP-t. A kérelem a már forgalomban lévő trimetazidin eredeti készítmény családbővítése, a közölt nem-klinikai adatok elégségesek a kérelem megalapozásához.

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A trimetazidin évtizedek óta használt antianginás hatóanyag. Hatásmechanizmusa a többi antianginás gyógyszertől eltér, a zsírsavak β -oxidációját gátolja a β -ketothioláz enzim gátlásán keresztül. Ezáltal a szívizomsejtekben a glikolízis fokozódik, amelynek következtében azonos mennyiségű oxigén felhasználására viszonyítva több ATP képződik, mint a zsírsavoxidáció során. Így a szívizomsejt energiaszolgáltatása javul. A trimetazidin az antianginás kezelés kiegészítő terápiája. A kérelem megalapozásához a kérelmező irodalmi adatokat és farmakokinetikai összehasonlító vizsgálatok adatait nyújtotta be.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A 80 mg retard formuláció *per os* alkalmazását követően a trimetazidin farmakokinetikai profilja egyenletes, a plazma csúskoncentrációt a bevétel után átlagosan 14 óra alatt éri el. 24 órán túl a plazmakoncentráció a csúskoncentráció 75%-a felett marad még 15 órán át. A steady state állapot a harmadik napi adag bevétele után (3 nap) alakul ki.

Az Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula alkalmazása után a trimetazidin farmakokinetikai tulajdonságait az étkezés nem befolyásolja.

Az eloszlási térfogata 4,8 l/kg; a fehérjékhez való kötődése gyenge (16%).

A trimetazidin főleg a vizelettel ürül, döntően változatlan formában. Az eliminációs felezési ideje fiatal egészséges önkéntesek esetén átlagosan 7 óra, időseknél (65 év felettiek) 12 óra.

A trimetazidin teljes test clearance-e főleg a renális clearance-től (ami direkt módon korrelál a kreatinin clearance-szel) és kisebb mértékben a hepatikus clearance-től (ami az életkor előrehaladtával csökken) függ.

IV.2.2 Biohasznosulási vizsgálatok

A családbővítés megalapozása céljából a kérelmező három farmakokinetikai vizsgálatot végzet.

Napi egy kapszula per os Adexor Prolong 80 mg összehasonlító farmakokinetikai vizsgálata napi kétszeri per os Adexor MR 35 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta adásával ismételt adagolás esetén egészséges önkéntesekben. Nyílt, randomizált, két-karú, keresztezett klinikai vizsgálat.

Elsődleges végpont: a trimetazidin farmakokinetikai jellemzőinek összehasonlítása a két különböző adagolás esetében.

Másodlagos végpont: az Adexor Prolong 80 mg retard kapszula biztonságosságának megfigyelése.

Vizsgált paraméterek:

- AUC_{τ} (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az adagolási intervallumban),
- AUC_{24} (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület 0-tól 24 óráig),
- C_{max} (a maximális plazmakoncentráció a steady state állapot elérése után),
- C_{min} (a minimális plazmakoncentráció a steady state állapot elérése után),
- t_{max} (a maximális plazmakoncentráció elérésének ideje),
- C_{av} (átlagos plazmakoncentráció).

Statisztikai módszer: ANOVA az AUC_{24} , C_{max} , és C_{min} geometriai arányainak konfidencia-intervalluma meghatározására, leíró statisztika a többi farmakokinetikai paraméter és a biztonságosság összehasonlítására.

Eredmények: a vizsgált farmakokinetikai paraméterek (AUC_{24} , C_{max} , C_{min}) geometriai arányának konfidencia intervallumai a bioegyenértékűség feltételeként megszabott 90%-on belül voltak.

Biztonságosság: a vizsgálat során súlyos nemkívánatos esemény nem fordult elő, nemkívánatos esemény miatt kiesés nem történt. Összességében a vizsgálati alanyok mindkét készítményt egyformán és jól tolerálták. Ismeretlen biztonságossági kockázat nem merült fel.

Összefoglalás: a módosított hatóanyagleadású készítmények bioegyenértékűségének megállapításához többszöri adagolás utáni, ún. steady state vizsgálat elvégzése is szükséges. A vizsgálat az előírt feltételeknek megfelelt, az eredmények igazolják az Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula (napi egyszeri adagolás utáni) és az Adexor MR 35 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta (napi kétszeri adagolás utáni) egyenértékűségét.

Éhgyomorra adott egyszeri dózis Adexor Prolong EN 80 mg retard kemény kapszula farmakokinetikai összehasonlító vizsgálata egyszeri dózisú Adexor Prolong EN 80 mg retard kemény kapszulával nagy zsír- és energiatartalmú étel elfogyasztása után. Nyitott, randomizált, két periódusú, kétkarú keresztezett vizsgálat egészséges önkéntesekben.

Elsődleges végpont: nagy zsír- és energiatartalmú étel elfogyasztásának hatása a Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula farmakokinetikai tulajdonságaira egyszeri adagolás esetén.

Másodlagos végpont: információ gyűjtése a teszt kapszula általános biztonságosságáról.

Vizsgált paraméterek:

- AUC_{72} (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az adagolás utáni 0. órától 72 óráig),
- AUC_{last} (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az adagolás utáni 0. órától a t_{last} időig),
- AUC_{ext} (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az utolsó megfigyelt időponttól végtelenig extrapolálva),
- AUC (teljes görbe alatti terület),
- C_{max} (maximális plazmakoncentráció),
- C_{last} (az utolsó mért plazmakoncentráció),
- t_{max} (a maximális plazmakoncentráció elérésének ideje),
- t_{last} (az utolsó mérhető plazmakoncentrációig eltelt idő),
- $t_{1/2Z}$ (terminális eliminációs felezési idő),
- t_{lag} (az első mérhető plazmakoncentrációig eltelt idő).

Statisztikai módszerek: ANOVA a C_{max} , AUC, AUC_{72h} és az AUC_{last} geometriai arányainak konfidencia-intervalluma meghatározására. Leíró statisztika a többi farmakokinetikai paraméter és a biztonságosság összehasonlítására.

Eredmények: a vizsgált farmakokinetikai paraméterek (AUC_{72} , AUC_{last} , C_{max}) geometriai arányának konfidencia intervallumai a bioegyenértékűség feltételeként megszabott 90%-on belül voltak.

Biztonságosság: a vizsgálat során súlyos nemkívánatos esemény nem fordult elő, nemkívánatos esemény miatt kiesés nem történt. Összességében a vizsgálati alanyok a készítményt mind éhezés után, mind táplálék elfogyasztása után egyformán és jól tolerálták. Ismeretlen biztonságossági kockázat nem merült fel.

Összefoglalás: a nagy zsír- és energiatartalmú étel egyidejű elfogyasztása az Adexor Prolong 80 retard kemény kapszulával nem befolyásolta a trimetazidin farmakokinetikáját.

Farmakokinetikai vizsgálat három különböző kibocsátású trimetazidin 80 mg módosított hatóanyag leadású kapszula in vivo felszívódásának vizsgálatára 80 mg trimetazidin orális oldattal összehasonlítva. Egyszeri dózisú, nyitott, randomizált, négy periódusú, három karú keresztezett vizsgálat egészséges önkéntesekben.

A vizsgálat célja: „level A” szintű *in vitro in vivo* korreláció (IVIVC) predikciós modell fejlesztése a trimetazidinre, az alábbiak szerint:

- farmakokinetikai vizsgálat: három különböző trimetazidin 80 mg módosított hatóanyag- leadású kapszula (*in vitro* lassú, közepes és gyors hatóanyag-leadás) *in vivo* kioldódási profiljainak összehasonlítása trimetazidin 80 mg vizes oldatával, az ide vonatkozó EMA-útmutatók szerint, valamint az Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula biztonságosságának és tolerálhatóságának kiértékelése.
- A trimetazidinre IVIVC meghatározás: 'level A' szintű IVIVC predikciós modell fejlesztése a trimetazidinre, az előzőekben elvégzett farmakokinetikai vizsgálatban kapott adatok felhasználásával (farmakokinetikai leíró statisztikák a vizsgálatba bevont önkéntesekre, mindegyikre külön-külön).

- Az IVIVC modell belső validálása a modell predikciós tulajdonságainak értékeléséhez.
- Az IVIVC modell ún. kereszt-validációja.

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, a vizes oldat beadását nem tekintve randomizált, egyszeres dózisú, háromkarú, négyperiódusú, keresztezett éhgyomri vizsgálat, egészséges felnőtt önkéntesekben.

Vizsgált paraméterek: mint az előző vizsgálat során, valamint MRT (átlagos tartózkodási idő, amíg a szervezetben fellelhető) és F_{rel} (relatív biohasznosulás).

Statisztikai módszerek: a hatályos, ide vonatkozó EMA útmutatóknak megfelelően végeztek el a farmakokinetikai paraméterek meghatározását, valamint az IVIVC predikciós modell fejlesztését és validálását:

Eredmények: a trimetazidin abszorpciójának sebessége és mértéke függött a módosított hatóanyag-leadású hatóanyag-kioldódási sebességétől a vizsgált négy esetet tekintve (80 mg trimetazidin oldat, valamint gyors, közepes és lassú hatóanyag-leadású kapszulák). A vizsgálat farmakokinetikai részét a hatályos EMA bioegyenértékűségi útmutató ajánlásaival összhangban végezték, eredményei elfogadhatók.

Biztonságosság: haláleset, súlyos, vagy nem várt mellékhatás nem fordult elő a vizsgálatban. A módosított hatóanyag-leadású készítmények mellékhatás-profiljai hasonlóak voltak egymással és a trimetazidin 80 mg orális oldat készítményével. I ismeretlen biztonságossági kockázat nem merült fel.

Összefoglalás: az eredmények alapján állítható, hogy a vizsgálat során fejlesztett IVIVC modell predikciós képessége megfelelő a három vizsgált módosított hatóanyag-leadású formula által meghatározott módosított hatóanyag-leadási tartományban, az ide vonatkozó európai útmutatók IVIVC modellekre vonatkozó elfogadási kritériumaival összhangban.

IV.3 Farmakodinámia

A trimetazidin az ischaemia, illetve a hypoxia fennállása alatt a sejten belüli energia egyensúlyt tartja fent, megakadályozva az intracelluláris ATP koncentráció csökkenését.

A sejtek homeostasisát a megfelelő ionpumpa-funkciók és a sejtmembrán $Na^+ - K^+$ transzportjának fenntartása biztosítja.

A trimetazidin a hosszú-láncú 3-ketoacil-CoA-tioláz enzim gátlása révén gátolja a zsírsav-oxidációt, ami a glükóz-oxidáció fokozódásához vezet. Ischaemiás sejtben a glükóz-oxidáció kisebb oxigén-felhasználást igényel, mint a zsírsavak oxidációja. A glükóz-oxidáció potenciáljának optimalizálása a sejtek energiafelhasználását, ezáltal fenntartja a szükséges energiaellátást az ischaemiás epizód során.

Farmakodinámiás hatások: ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegekben a trimetazidin metabolikus hatása révén segít fenntartani a szívizomzat magas energiaszintű intracelluláris foszfátszintjét. Az anti-ischaemiás hatást társuló hemodinamikai hatások nélkül éri el.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai vizsgálatok igazolták a trimetazidin hatásosságát és biztonságosságát a krónikus angina kezelésében önállóan alkalmazva, illetve kombinációban egyéb antianginás szerekkel, ha azok hatása önmagukban elégtelennek bizonyult.

A kérelmező által benyújtott irodalmi klinikai vizsgálati adatok megfelelőek.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A kérelmező által benyújtott irodalmi klinikai vizsgálatok megfelelően alátámasztják a trimetazidin biztonságos alkalmazását.

A 4.2.2 pontban bemutatott összehasonlító biohasznosulási vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

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

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Parkinson-kór. Hypotenzió.
Fontos lehetséges kockázatok	Thrombocytopenia. Agranulocytosis. Májbetegségek. Véralvadási zavarok (köztük vérzés és stroke). Parkinson-kóron kívüli egyéb neurológiai tünetek/zavarok (köztük dezorientáció, hallucináció és görcsrohamok).
Hiányzó információ	Gyermekek (18 év alatt). Terhesség. Szoptatás. Idős betegek (75 év felett) korral romló vesefunkcióval.
További EU-követelmények	Rekreációs használati potenciál. Off-label használati potenciál.

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

Ezekon kívül további – engedélyezést – követő vizsgálatok vannak folyamatban, melyek céljai: értékelni a rutin orvosi gyakorlatban a trimetazidin és az extrapyramidális tünetek közötti lehetséges összefüggést, valamint a trimetazidin hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata olyan angina pectoris betegekben, akiket percutan coronária intervencióval kezeltek.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény SmPC-jében, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk; vényhez kötött kiadáhatóság) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

2012. szeptemberben a Parkinson-kór és indikáción túli gyógyszerhasználat kockázatainak csökkentése érdekében az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (u. n. DHPC), fontos gyógyszerbiztonsági információt tartalmazó levél került kiküldésre.

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.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A trimetazidin évtizedek óta használt antianginás hatóanyag. Hatásmechanizmusa a többi antianginás gyógyszertől eltér, a zsírsavak β -oxidációját gátolja a β -ketothioláz enzim gátlásán keresztül. Ezáltal a szívmusclejtekben a glikolízis fokozódik, amelynek következtében azonos mennyiségű oxigén felhasználására viszonyítva több ATP képződik, mint a zsírsavoxidáció során. Így a szívmusclejt energiaszolgáltatása javul. A trimetazidin az antianginás kezelés kiegészítő terápiája.

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula az Adexor nevű készítmények családbővítése. A benyújtott irodalmi hivatkozások kellőképpen alátámasztják a trimetazidin klinikai alkalmazhatóságát krónikus stabil angina kiegészítő terápiájaként. Az indikáció megfelel a CHMP által jóváhagyottnak.

A családbővítés további alátámasztására benyújtott farmakokinetikai vizsgálatok igazolják a napi egyszeri adagolású Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula biológiai egyenértékűségét a napi kétszeri adagolású Adexor MR 35mg retard tablettával. Az étkezés a trimetazidin

80 mg retard kemény kapszula felszívódását és biológiai hasznosulását nem befolyásolja. A 40 mg hatóanyagtartalmú készítményre a technológia miatt nem szükséges biowaivert kérni, mivel a kapszula töltése fele a 80 mg hatóanyagtartalmúnak.

A trimetazidin biztonságossága jól ismert, a benyújtott klinikai vizsgálati adatok alapján eddig ismeretlen kockázat nem merült fel.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a trimetazidin gyógyszer-család-bővítő készítménye. A kért javallat: felnőtt betegnek stabil angina pectoris kiegészítő tüneti kezelésére, amennyiben az elsővonalbeli antianginás kezelések nem biztosítanak megfelelő kontrollt, vagy a páciens nem tolerálja a terápiát.

Az Adexor Prolong 40 mg és 80 mg retard kemény kapszula az Adexor nevű készítmények családbővítése. A benyújtott irodalmi hivatkozások kellőképpen alátámasztják a trimetazidin klinikai alkalmazhatóságát krónikus stabil angina kiegészítő terápiájaként.

A családbővítés további alátámasztására benyújtott farmakokinetikai vizsgálatok igazolják a napi egyszeri adagolású Adexor Prolong 80 mg retard kemény kapszula biológiai egyenértékűségét a napi kétszeri adagolású Adexor MR 35mg retard tablettával. Az étkezés a trimetazidin 80 mg retard kemény kapszula felszívódását és biológiai hasznosulását nem befolyásolja. A 40 mg hatóanyag-tartalmú készítményre a technológia miatt nem szükséges biowaivert kérni, mivel a kapszula töltése fele a 80 mg hatóanyag-tartalmúénak.

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

A trimetazidinre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva 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: