



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Chinotal
400 mg filmtabletta
(pentoxifillin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: PannonPharma Kft.

Kelt: 2013. június 19.

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	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV. 2 Farmakokinetika	14
IV.3 Farmakodinámia	14
IV.4 Klinikai hatásosság	14
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	15
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	16
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	16
V.2 Alkalmazási előírás	17
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	17
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Chinotal 400 mg filmtablettára 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 készítmény hatóanyaga a pentoxifillin.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: magnézium-sztearát, talkum, povidon K25, hidroxietilcellulóz (H400);
- bevonat: hidroxipropil-metilcellulóz 2910 6 cP, makrogol 6000, titán-dioxid (E171), Azorubin Red (E122).

A tabletták külseje: rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tabletták. Hosszúság: kb. 15,1 mm, szélesség: kb. 9,3 mm, magasság: kb. 6,0 mm.

A Chinotal 400 mg filmtabletta a következő betegségek esetén alkalmazható:

- perifériás, elzáródással járó artériás megbetegedésben, érelmeszesedés vagy cukorbetegség eredetű artériás-vénás megbetegedésekben (járás során jelentkező lábszár-fájdalom, cukorbetegség okozta érelváltozás, trombózis utáni állapot, lábszárfekély, üszkösödés [gangréna]); ér-, ill. idegbántalom esetén.
- a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, ill. hallászavart okozó vérkeringési zavaraiiban.
- agyi keringési zavarokban (agyai érelmeszesedés következményes állapotai, mint koncentrációképesség gyengése, szédülés, memória zavarok), vérellátási zavarok és agyvérzés utáni állapotok esetén.

Tudnivalók a Chinotal 400 mg filmtabletta szedése előtt

Ne szedje a Chinotal 400 mg filmtablettát

- ha allergiás a pentoxifillinre, valamint egyéb, úgynevezett xantin származékokra (ide tartozik a koffein, a teobromin és a teofilin), vagy a Chinotal 400 mg filmtabletta egyéb összetevőjére.
- ha agyvérzése volt.
- gyors lefolyású (akut) szívinfarktus esetén.
- a szem ideghártyájának (retina) nagy felületen történő bevérvései esetén.

A Chinotal 400 mg filmtabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- alacsony vérnyomás esetén, vagy instabil keringés fennállásakor,
- szívelégtelenségben,
- súlyos szívritmuszavar betegségben,
- szívinfarktuson átesett betegek esetében,
- bizonyos autoimmun betegség esetén (szisztémás lupus eritematózusban, kevert kollagénbetegségben),
- ha Ön úgynevezett antikoaguláns („vérhígító”) gyógyszereket szed, mert ebben az esetben előfordulhat, hogy bizonyos laborvizsgálatokat sűrűbben kell Önnél elvégeztetni.

Egyedi orvosi előírás alapján együtt szedhető a Chinotal 400 mg filmtabletta az alábbi gyógyszerekkel:

- egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, mert a vérnyomás fokozottabb csökkenése fordulhat elő, ezért adagjuk módosítása válhat szükségessé.
- inzulin, és vércukorszint csökkentők: a pentoxifillin fokozhatja a vércukorszint csökkentő hatásukat, ezért azok adagjának csökkentése válhat szükségessé.
- véralkotószerek, vérlemezke-összecsapódást gátló szerek: a vérzésveszély fokozódhat, így előfordulhat, hogy kezelőorvosa sűrűbben végeztesse el Önnél bizonyos laboratóriumi vizsgálatokat.
- teofillinnel: vérszintje magasabb lehet, így a mellékhatások előfordulása is gyakoribb lehet.

Terhesség és szoptatás: ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Chinotal szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ugyanis a Chinotal 400 mg filmtabletta *terhesség alatti* használatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, ezért terhesség alatt alkalmazása nem javasolt. A filmtabletta hatóanyaga, a pentoxifillin pedig átjut az anyatejbe, ezért *szoptatás ideje alatt* kezelőorvosa csak nagyon indokolt esetben fogja előírni a filmtabletta alkalmazását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: e gyógyszer alkalmazásának első szakaszában – egyéni módon meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni nem szabad. Fokozott elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, amikor elkezdi szedni a gyógyszert. A továbbiakban az orvos egyedileg határozza meg az esetleges korlátozások mértékét.

Hogyan kell szedni a Chinotal 400 mg filmtablettát?

A készítmény szokásos adagja: napi 2-3 ízben 1 filmtabletta. Szétrágás nélkül, étkezés után, bő folyadékkal kell bevenni.

A készítmény *nem javasolt a 18 év alatti serdülők, illetve gyermekek számára* a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Amennyiben *veséje nem megfelelően működik, vagy súlyos májelégtelenségben* szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa csökkenti az Ön gyógyszeradagját és kiemelten figyel az Ön állapotára.

Ha az előírtnál több Chinotal 400 mg filmtablettát vett be: jelentős mértékű túladagolás esetén (például gyermek vesz be a gyógyszerből vagy felnőtt szed be többet az előírtnál véletlenül) haladéktalanul forduljon orvoshoz! Túl nagy mennyiségű Chinotal 400 mg filmtabletta bevétele esetén az alábbi tünetek jelentkezhetnek: általános rosszullét, szédülés, hányinger, verejtékezés, vérnyomásesés, szapora szívverés, a bőr meleg érzettel kísért kipirulása, eszméletvesztés, areflexia, rángógörcsök, kávéalj-szerű hányás. A hosszú időn keresztül tartó, kismértékű túladagolás tünetei enyhék, általában a gyomor-bélrendszeri és vérzéses panaszok gyakoribb előfordulása jellemzi.

Ha elfelejtette bevenni a Chinotal 400 mg filmtablettát, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A kezelést az előírt adaggal, a következő esedékes időpontban kell folytatni. Az elfelejtett filmtablettát semmi esetre sem szabad pótlólag bevenni.

Ha idő előtt abbahagyja a Chinotal 400 mg filmtabletta szedését, állapota rosszabbodhat, betegségének tünetei újból felerősödhetnek, lehetséges, hogy ismét injekciós vagy infúziós kezelésre lesz szüksége. A filmtabletták szedését csak kezelőorvosa utasítására szabad abbahagyni.

Lehetséges mellékhatások

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

- Gyakori mellékhatások (100-ból 1-10 beteget érint)
 - hányinger, hányás, emésztési zavar (diszpepszia), teltségérzet, hasfájás.
 - gyengeségérzet.
- Nem gyakori mellékhatások (1000-ból 1-10 beteget érint)
 - arcpír.
 - szédülés, fejfájás, görcsök.
 - szájszárazság, szomjúság érzet.
 - májenzim-értékek (transzaminázok, alkalikus foszfatáz) emelkedése, amelyek laboratóriumi mérésekkel mutathatók ki.
- Ritka mellékhatások (10 000-ból 1-10 beteget érint)
 - izgatottság, és alvás zavarok, akaratlan remegés.
 - ritmuszavarok (pl. szapora szívverés), anginás panaszok, hirtelen fellépő szív táji szorító fájdalom (angina pectoris), alacsony vérnyomás.
 - alacsony vérlemezke-szám, vérszegénység.
 - súlyos túlérzékenységi reakció.
 - nehézlégzés, orrvérzés.
 - gyomorvérzés.
 - viszketés, bőrpír, csalánkiütés, a bőr helyi duzzanata.
 - nyálkahártyavérzés.
- Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból kevesebb, mint 1 beteget érint)
 - májfunkció zavarai, sárgaság.
- Amennyiben az alábbi tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:
 - allergiás reakció tüneteinek megjelenésekor;
 - gyomortájékon erős nyomást érez vagy teltségérzés, hányinger, hányás, hasmenés, szédülés, fejfájás jelentkezik;
 - nagyobb kiterjedésű vérzések jelennek meg pl. bőrön, nyálkahártyán, gyomor-bélrendszerben, (bár nem bizonyított, hogy a vérzéseket a pentoxifillin okozza);
 - egyes esetekben nem fertőző agyhártyagyulladás tüneteinek előfordulását figyeltek meg, amely előzetesen fennálló autoimmunbetegség (SLE, kevert kollagénbetegség) esetén alakulhat ki.

A kezelés félbeszakításával ezek a kialakult tünetek megszűnnek.

Hogyan kell a Chinotal 400 mg filmtablettát tárolni?

Legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Chinotal 400 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2012. december 3. 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 a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Chinotal 400 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PannonPharma Kft., Pécsvárad.

A Chinotal 400 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyének kiadását a Chinotal 400 mg bevont tablettá családbővítéseként kérelmezték. A forgalomba hozatali engedély kérelem megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése által előírt követelményeknek (hibrid beadvány, nemzeti, gyógyszer családbővítés).

A hivatkozott készítmény a Chinotal 400 mg bevont tablettá (drazsé), amely 1995-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt Magyarországon.

A fejlesztés során a mag összetételének változatlanul hagyásával a Chinotal 400 mg bevont tablettá cukros bevonatát cserélték le korszerűbb, hidroxipropilmetilcellulóz polimer alapú filmbevonatra a készítmény korszerűsítése, valamint a gyártás gazdaságosabbá tétele érdekében.

Miután mind a cukros bevonat, mind a filmbevonat kizárólag íz fedésre és esztétikai célokra szolgál, a készítményből a hatóanyag felszabadulását nem befolyásolja. A hatóanyag szabályozott felszabadulásában a mag mátrix szerkezete játszik szerepet. A kérelmező összehasonlító kioldódási vizsgálatokkal bizonyította, hogy a már engedélyezett Chinotal 400 mg bevont tablettából (drazsé) és a Chinotal 400 mg filmtablettából a hatóanyag *in vitro* felszabadulása hasonló. Ezért – noha hivatkozó beadványról van szó – bioegyenértékűségi vizsgálatra nem volt szükség, az egyenértékűséget a kérelmező megfelelő indoklással és *in vitro* vizsgálatokkal támasztotta alá (hibrid beadvány).

A készítmény hatóanyaga a pentoxifillin. A pentoxifillin javítja a vörösvértestek flexibilitását, csökkenti a vér viszkozitását, gátolja a trombocyták aggregációját a prosztaciklin bioszintézisének serkentésével, ezáltal fokozza a károsodott keringésű területek mikrocirkulációját. Gátolja az erythrocyták aggregációját, csökkenti a rendellenesen magas fibrinogén szintet, gátolja a leukocytá-adhéziót az endotheliumhoz, gátolja a leukocyták aktiválódását és az ennek eredményeképpen kialakuló endothelium-károsodást.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a hivatkozott készítmény javallataival:

- perifériás, elzáródással járó artériás megbetegedés, arteriosclerotikus vagy diabeteses eredetű arteriovenosus megbetegedések (pl. lábszárfekély és gangrena);
- cerebrális keringési zavarok (cerebrális arteriosclerosis) következményeként jelentkező koncentráció csökkenés, vertigo, memória zavarok, ischaemiás és apoplexiát követő állapotok;
- a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, ill. hallászavart okozó vérkeringési zavarai.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Chinotal 400 mg filmtabletta pentoxifillint tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése alapján nyújtott be nemzeti családbővítési kérelmet. (hibrid beadvány, nemzeti, gyógyszer család-bővítés).

A PannonPharma Kft. forgalomba hozatali engedély jogosult Chinotal 400 mg bevont tablettája (a hivatkozott készítmény) 1995-ben kapott Magyarországon forgalomba hozatali engedélyt.

A Chinotal 400 mg filmtabletta indikációja: perifériás értágító.

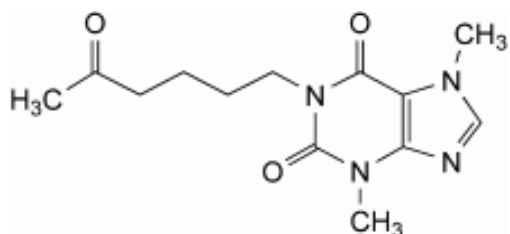
II.2 Hatóanyag

A pentoxifillin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező mindkét gyártótól Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP) formájában nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): pentoxifyllin

Kémiai név: 3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion

Szerkezet:



A pentoxifillin fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben oldódik; diklórmétánban bőségesen oldódik; 96%-os etanolban mérsékelten oldódik. A hatóanyag molekulája kiralitás-centrumot nem tartalmaz. A hatóanyag polimorf módosulata nem releváns.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Hatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. Az egyik gyártó tanúsítványa kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék, emberi vagy állati eredetű anyag mentessége, csomagolóanyag és újravizsgálati idő vonatkozásában is.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv (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 teljesí-

tőkéességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel a genotoxikus szennyezőkről kiadott Európai Gyógyszerügynökség (EMA) iránymutatásnak.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyag-gyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a már forgalomba hozatali engedélyt kapott hivatkozott készítményhez, a Chinotal bevont tablettához 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 eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: magnézium-sztearát, talkum, povidon K25, hidroxietilcellulóz. A filmbevonat Azorubin Red (E122) színezéket, titán-dioxidot (E171), makrogol 600-at és 2910 6cP hidroxipropil-metilcellulózt tartalmaz.

A termék rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, amelynek törési felülete fehér színű. Hosszúság: kb. 15,1 mm, Szélesség: kb. 9,3 mm, Magasság: kb. 6,0 mm

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek. Az Azorubin Red színezék nem szerepel a Ph. Eur.-ban, vizsgálata házi szabvány szerint történik. A termék TSE mentessége – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való egyenértékűséget.

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

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. vonatkozó gyógyszerformacikkelyének és az ICH Q6A irányelv útmutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a minőségi követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A filmtabletták szintelen, átlátszó PVC//Al buboréksomagolásban kerülnek forgalomba. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a vonatkozó irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Chinotal 400 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány referens gyógyszerkészítményre hivatkozik, attól csupán a tabletta bevonatában különbözik, ami a kioldódást nem befolyásolja.

A pentoxifillin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése által előírt követelményeknek ilyen beadvány esetén. A hivatkozott közlemények száma (64) és azok megjelenési ideje (2010-ig bezárólag) elfogadható.

III.2 Farmakológia

A pentoxifillin sokoldalú védőhatást fejt ki a kardiovaszkuláris rendszerre. Megakadályozza a trombociták aggregációját és trombusképzését, valamint segíti, hogy az endoteliális sejtek megőrizzék nitrogén-oxid termelőképességüket. Javítja az eritrociták rugalmasságát és oxigénellátását, valamint csökkenti a leukociták citokin termelését.

III.3 Farmakokinetika

A pentoxifillin gyorsan felszívódik és orális bevitel esetén egy óra múlva megjelenik a vérben. A CYP-rendszer számos metabolitra bontja le. A legfontosabb az 1. és 5. metabolit, amelyek koncentrációja a vérben meghaladja az anyavegyület koncentrációját. Az anyavegyület és metabolitjainak megítélése biztonságossági szempontból kedvező.

III.4 Toxikológia

Az LD₅₀ értékek alapján a pentoxifillin alacsony toxicitású. A krónikus toxicitási vizsgálatok során megfigyelt szervkárosító hatások fájfüggők, és a humán klinikai dózis többszörösénél jelentkeznek.

A mutagenitási vizsgálatok szerint a pentoxifillin nem mutagén. Egereken nem tapasztaltak karcinogén hatást, a nőstény patkányoknál jóindulatú emlőmirigy fibroadenómák jöttek létre, de ez utóbbi hatásnak a jelentősége emberre nézve még nincs tisztázva.

A reprodukciós toxicitási vizsgálatok szerint a pentoxifillin nem csökkenti a termékenységet, nem teratogén és nem embriotoxikus.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázatbecslést, amely megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően megegyezik a hasonló környezeti terheléssel járó referencia készítménnyel.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Mivel a beadvány családbővítési kérelem (olyan új gyógyszerforma kifejlesztése, amely nem befolyásolja a hatóanyag felszabadulását) és a hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A Chinotal 400 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedély iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A kérelem jogalapja családbővítés, a referens gyógyszerrel azonos hatáserősségű, de más bevonatot tartalmazó tablettá.

A kérelmező *in vitro* kioldódás vizsgálattal igazolta a benyújtott és a referencia készítmény azonosságát, ennek értelmében a kérelmező a Chinotal 400 mg filmtabletta fejlesztése során klinikai vizsgálatot nem végzett.

A fentiek figyelembe vételével – s miután a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek – a Chinotal 400 mg filmtabletta esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehet tekinteni.

A szakirodalmon alapuló klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése által előírt követelményeknek ilyen beadvány esetén.

IV.2 Farmakokinetika

A pentoxifillin gyorsan és jól felszívódik. A Chinotal 400 mg filmtablettából a hatóanyag elnyújtottan szabadul fel, ezáltal egyenletes vérszintet biztosít. A felszívódott pentoxifillin first pass effektuson megy keresztül, ezért a biohasznosulása csak 20-30 %. Főleg a májban metabolizálódik. Az aktív fő metabolit magasabb koncentrációban van jelen a plazmában, mint az anyavegyület, és a kettő reverzibilis biokémiai redox egyensúlyban van egymással, ezért együtt felelősek a hatásért. A pentoxifillin plazmafelezési ideje kb. 1,6 óra, a metabolitké 1-1,6 óra. A hatóanyag nagy része a vesén keresztül ürül vízzoldékony metabolitok formájában. Vese-, vagy májkárosodás esetén a felezési idő megnyúlik.

IV.3 Farmakodinámia

A pentoxifillin pontos hatásmechanizmusa nem ismert. A hatóanyag hemorheológiai hatása dózisfüggő, csökkenti a vér viszkozitását, javítja az eritrociták flexibilitását. A leukociták deformabilitását növeli, gátolja a neutrofil granulociták adhézióját és aktivációját. A perifériás artériás betegségekben szenvedőknél a pentoxifillin javítja a szöveti oxigén ellátottságot.

IV.4 Klinikai hatékonyság

A Chinotal 400 mg filmtabletta fejlesztése során klinikai vizsgálatot nem végeztek. Az összehasonlító kioldódás vizsgálat eredményei alapján alapvetően hasonló a már forgalomba hozatalra engedélyezett referens készítményhez, attól csupán – a kioldódást nem befolyásoló – bevonatában különbözik. Ezért összehasonlító klinikai vizsgálat elvégzése nem szükséges.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonságossága jól ismert, az új gyógyszerforma (filmtabletta) nem jelent újabb, vagy a hivatkozott készítménytől (bevont tablettá) eltérő kockázatot.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Mivel a beadvány családbővítési kérelem (olyan új gyógyszerforma kifejlesztése, amely – a hivatkozott, már engedélyezett készítményhez viszonyítva – nem befolyásolja a hatóanyag felszabadulását) és mivel a hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

Gyermekgyógyászati vizsgálati terv benyújtására nincs szükség, tekintetbe véve a készítmény indikációs területét, valamint azt, hogy a készítmény nem javasolt 18 év alatt a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

A Chinotal 400 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

A beadvány a pentoxifillin hatóanyag új gyógyszerformája (filmtabletta), nemzeti, gyógyszer család-bővítési kérelem. A hivatkozott – Magyarországon 1995 óta forgalomba hozatali engedéllyel bíró – készítmény a Chinotal 400 mg bevont tablettá. A referens készítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultja és a kérelmező a PannonPharma Kft.

A kérelmező megfelelően igazolta, hogy a bevonat egyik készítmény esetében sem befolyásolja a hatóanyag kioldódását a tablettából.

A pentoxifillin javítja a vörösvértestek flexibilitását, csökkenti a vér viszkozitását, gátolja a trombocyták aggregációját a prosztaciklin bioszintézisének serkentésével, ezáltal fokozza a károsodott keringésű területek mikrocirkulációját. Gátolja az erythrocyták aggregációját, csökkenti a rendellenesen magas fibrinogén szintet, gátolja a leukocytá-adhéziót az endotheliumhoz, gátolja a leukocyták aktiválódását és az ennek eredményeképpen kialakuló endothelium-károsodást.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a hivatkozott készítmény javallataival:

- perifériás, elzáródással járó artériás megbetegedés, arteriosclerotikus vagy diabeteses eredetű arteriovenosus megbetegedések (pl. lábszárfekély és gangrena);
- cerebrális keringési zavarok (cerebrális arteriosclerosis) következményeként jelentkező koncentráció csökkenés, vertigo, memória zavarok, ischaemiás és apoplexiát követő állapotok;
- a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, ill. hallászavart okozó vérkeringési zavarai.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A pentoxifillinre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Chinotal 400 mg filmtabletta egyenértékűségét a Chinotal 400 mg bevont tablettával a kérelmező bizonyította. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

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.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó hivatkozó beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A kérelmező 3 éves PSUR ciklust javasolt, s ez elfogadható.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás gyógyszerészeti és orvosbiológiai szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a hivatkozott készítményével.

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: