



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Perindopril Vim Spectrum

4 mg és 8 mg tablettá

(perindopril terc-butilamin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vim Spectrum Hungary Kft.

Kelt: 2014. október 8.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia.....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	17
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	17
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság.....	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Kockázatkezelési terv.....	19
IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	22
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	23
V.2 Osztályozás.....	23
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23

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 Perindopril Vim Spectrum 4 mg és 8 mg tableta gyógyszerkészítményekre 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 Vim Spectrum Hungary Kft.

A készítmény hatóanyaga a perindopril terc-butilamin. Egy-egy tableta 4 mg, illetve 8 mg perindopril terc-butilamint (mely megfelel rendre 3,338 mg, illetve 6,676 mg perindoprilnek) tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

A tabletták külleme: fehér, kerek, lapos, metszett élű, az egyik oldalán a bemetszés felett 'P', a bemetszés alatt '4' illetve '8' jelzéssel ellátva.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

A tabletták OPA-Al-PVC/Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A perindopril az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a vérerek tágítása révén fejtik ki hatásukat, ami könnyebbé teszi a szív számára a vér áramoltatását rajtuk keresztül.

A Perindopril Vim Spectrum tableta a következő esetekben alkalmazható:

- a magasvérnyomás-betegség (hipertónia) kezelésére,
- szívvel kapcsolatos kóros események – mint pl. a szívroham - kockázatának csökkentésére, azoknál a betegeknél, akiknek úgynevezett stabil koszorúér-betegségük van (ez olyan állapot, amelyben a szív vérellátása csökken) és olyanoknál, akiknek már volt szívrohamuk és / vagy a szív vérellátásának javítása céljából végzett szívműtéten estek át (kitágítva a szívet ellátó ereket).

Perindopril Vim Spectrum 4 mg tableta

- szívelégtelenség kezelésére (ez olyan állapot, amikor a szív nem képes elegendő vért áramoltatni ahhoz, hogy kielégítse a szervezet igényeit)

Tudnivalók a Perindopril Vim Spectrum tableta szedése előtt

Ne szedje a Perindopril Vim Spectrum tablettát,

- aki allergiás a perindoprilra vagy gyógyszer egyéb összetevőjére, illetve bármely más ACE-gátlóra;
- akinek korábbi ACE-gátló kezelés kapcsán vagy egyéb körülmények között voltak már olyan tünetei, mint amilyen a nehézlégzés, az arc, a nyelv, illetve a torok duzzanata, erős viszketés, bőrkiütések, ájulás vagy szédülés (ezt az állapotot nevezik angioödémának);

- akinek örökletes vagy ismeretlen eredetű hajlama van a szöveti duzzanatok kialakulására (örökletes, illetve ismeretlen eredetű /idiopátiás/ angioödéma);
- aki már több, mint három hónapos terhes (korai terhességben is jobb kerülni a Perindopril Vim Spectrum tablettát)!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Perindopril Vim Spectrum tableta szedésének elkezdése előtt beszéljen orvosával

- akínél fokozott a túlzott vérnyomáscsökkenés kockázata. Ez állhat fenn egyebek között szívelégtelenség, károsodott veseműködés (s ezért dialízis-kezelés), vízajtók (olyan gyógyszereket, amelyek fokozzák a vizelet termelődését) szedése, hányás vagy hasmenés esetén, illetve ha a beteg bizonyos (reninfüggő), súlyos magas vérnyomás betegségben szenved;
- akinek szívből kivezető főverőér (aorta)-szűkülete van,
- akinek kéthegyű (mitrális) szívbillentyű-szűkülete, szívizombetegsége (hipertrófiás szívizombántalom) vagy veseartéria (a vesét vérrel ellátó verőér)-szűkülete van;
- akinek perindopril vagy más ACE-gátló kezelés során túlérzékenységi reakciói voltak vagy szöveti duzzanat (angioödéma) alakult ki. A fekete bőrszínű betegeknel gyakrabban alakul ki angioödéma, mint nem fekete bőrszínű embercsoportoknál;
- akinek szívproblémája van;
- akinek májproblémája van;
- akinek veseproblémája van;
- aki művesekezelésben (dialízisben) részesül;
- aki kollagénbetegségben szenved (pl. szisztémás lupusz eritematózus /különböző szerveket megtámadó és gyakran bőrjelenségeket okozó kötőszöveti betegség/ vagy szkleroderma /a bőr keményedésével járó, az egész szervezetet érintő kötőszöveti betegség/);
- aki sószegény étrendet tart vagy káliumtartalmú sópótlókat szed;
- aki nem megfelelően kezelt cukorbetegségben szenved;
- aki szoptat!

Beszéljen orvosával, aki azt gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Perindopril Vim Spectrum tableta korai terhességben nem javasolt, és annak sem szabad szednie, aki már több, mint három hónapos terhes, mert ebben a szakaszban szedve komolyan árthat a magzatnak.

Szintén tájékoztassa orvosát vagy az egészségügyi szakszemélyzetet, aki Perindopril Vim Spectrum tablettát szed,

- ha mellkasi fájdalom volt (a szívizom oxigénhiányos állapotára visszavezethető fájdalom, angina pectorisz);
- ha általános érzéstelenítésre és/vagy sebészeti beavatkozásra kerül sor;
- ha mostanában hasmenése volt vagy hányt;
- ha olyan kezelést fog kapni, amelynek segítségével csökkennek a méh- vagy darázscsípés nyomán kialakuló allergiás tünetei (deszenzibilizáló kezelés);
- ha olyan kezelést fog kapni, amelynek során egy gép segítségével koleszterint távolítanak el a vérből (LDL-aferezis kezelés);

- ha vérnyomása nem csökkent megfelelően (különösen fekete bőrű betegeknél fordul elő, az embertípusok, rasszok közötti élettani különbségek miatt);
- ha tartós, száraz köhögéstől szenved!

A Perindopril Vim Spectrum tableta alkalmazása gyermek- és serdülőkorban nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Perindopril Vim Spectrum tableta

A perindopril-szedés biztonságossága érdekében mindenképpen beszéljen orvosával a Perindopril Vim Spectrum tableta alkalmazása előtt, aki az alábbi gyógyszereket szedi:

- a magas vérnyomás kezelésére szolgáló más gyógyszerek, köztük vízajtók;
- kálium-megtakarító vízajtók (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), káliumpótló készítmények és káliumtartalmú sópótlók;
- cukorbetegség kezelésére szolgáló vércukorszint-csökkentő gyógyszerek (inzulin vagy tabletták);
- lítium (mánia vagy a depresszió kezelésére);
- a pszichés betegségek (pl. depresszió, szorongás, skizofrénia vagy egyéb pszichózisok) kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- allopurinol (köszvény kezelésére);
- az immunrendszer működését elnyomó (immunszuppresszáns) gyógyszerek autoimmun betegségek (pl. reumás ízületi gyulladás) kezelésére vagy szervátültetési műtétek után;
- prokainamid (szívritmuszavarok kezelésére);
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok) fájdalomcsillapításra, beleértve az acetilszalicilsavat (ha az adag napi 3 gramm vagy nagyobb);
- alacsony vérnyomás, sokk, illetve asztma kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. efedrin, noradrenalin vagy adrenalin);
- értágítók, köztük a nitrátok;
- heparin (véralvadást gátló gyógyszer)!

Beszéljen orvosával vagy fogorvosával, akinél érzéstelenítésre vagy műtéti beavatkozásra kerül sor, mert az érzéstelenítés során vérnyomása hirtelen leeshet!

A Perindopril Vim Spectrum tableta egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Perindopril Vim Spectrum tableta bevétele étkezés előtt ajánlott megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. vízzel) azért, hogy csökkenteni lehessen a táplálék befolyását a gyógyszer hatására.

Aki Perindopril Vim Spectrum tablettát szed, nem szedhet káliumtartalmú táplálék-kiegészítőket vagy sópótlókat, mivel így a vér káliumszintje túlságosan megemelkedhet. A nagy mennyiségű konyhasó (nátrium-klorid, NaCl) fogyasztása a táplálékkal szintén csökkentheti a Perindopril Vim Spectrum tableta vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Az orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a Perindopril Vim Spectrum tabletták szedését, mielőtt teherbe esne, illetve, amint megtudta, hogy terhes, és egy másik gyógyszert ajánl majd a Perindopril Vim Spectrum tabletták helyett. A Perindopril Vim Spectrum tabletták korai terhességben nem javasolt.

Nem szabad szednie a Perindopril Vim Spectrum tablettát a 3. terhességi hónap után, mert súlyosan árthat a magzatnak.

Aki teherbe esik, mialatt a Perindopril Vim Spectrum tablettát szedi, azonnal hagyja abba a gyógyszereszedést és tájékoztassa orvosát!

Beszéljen orvosával, ha szoptat, ill. éppen elkezdené a szoptatást. A Perindopril Vim Spectrum tabletták szoptató anyák részére nem javasolt. Aki Ön szoptatni kíván, annak az orvosa másik kezelést választhat majd, különösen, ha a gyermek újszülött, ill. koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Perindopril Vim Spectrum tabletták gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Bár ez a gyógyszer nem befolyásolja az éberséget, egyes betegeknél a vérnyomás csökkenése miatt szédülés vagy a gyengeség jelentkezhet, különösen a kezelés kezdetén vagy az adag növelése során. Ha ilyen előfordul, a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességek károsodhatnak.

A Perindopril Vim Spectrum tabletták laktózt tartalmaz

A Perindopril Vim Spectrum tabletták tejcukrot (laktózt) tartalmaz. Akit kezelőorvosa korábban figyelmeztetett, hogy tejcukorral szemben érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Perindopril Vim Spectrum tablettát?

A Perindopril Vim Spectrum tabletták szedhető önmagában, vagy más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt.

A készítmény ajánlott adagjai:

- magas vérnyomás kezelése: az ajánlott kezdő és fenntartó adag felnőttek kezelése során naponta egyszer 4 mg. Egy hónap múlva ez az adag napi 8 mg-ra emelhető, amely a legnagyobb ajánlott napi adag. A 65 éves vagy idősebb beteg esetén az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 2 mg. Egy hónap múlva ez napi 4 mg-ra, illetve szükség esetén napi 8 mg-ra emelhető;
- stabil koszorúér-betegség kezelése: az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 4 mg. Két hét múlva, ha a beteg a 4 mg-ot jól tűri, az adag naponta egyszer 8 mg-ra emelhető. A 65 éves vagy idősebb betegek ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 2 mg. Egy hét múlva ez naponta egyszer 4 mg-ra és ismét egy hét elteltével naponta egyszer 8 mg-ra emelhető.

Perindopril Vim Spectrum 4 mg tabletták

- Szívelégtelenség kezelése: a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell kezdeni naponta egyszer 2 mg-al. Két hét múlva, szükség esetén az adag napi 4 mg-ra emelhető.

Az orvos vérvizsgálatot végeztethet a megfelelő veseműködés ellenőrzése céljából, mielőtt az adagot 8 mg-ra növelné, ugyanis a vese-, illetve a májműködés károsodása esetén módosítja a Perindopril Vim Spectrum tabletták adagját.

Ezen kórállapotok kezelése általában élethosszig tart.

A tablettát (tablettákat) egy pohár vízzel kell bevenni, lehetőleg a nap azonos időszakában, reggelente, étkezés előtt! Aki vizelethajtó gyógyszereket (diuretikumokat) szed, annak orvosa úgy dönthet, hogy a Perindopril Vim Spectrum tablettával történő kezelés kezdeténél ezek adagját lecsökkenti vagy szedésüket akár meg is szünteti.

A tabletták egyenlő adagokra osztható

Mit tegyen, aki az előírtól több Perindopril Vim Spectrum tablettát vett be

Aki túl sok tablettát vett be, keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi ellátó részlegét vagy orvosát! A túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás. Ha jelentős vérnyomás-csökkenés lép fel (olyan tünetekkel, mint a szédülés, kábultság, fejfájás, émelygés, szapora szívverés, ájulás), javíthat az állapoton, ha a beteg lefekszik és felpolcolja a lábait.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Perindopril Vim Spectrum tablettát

Fontos, hogy a gyógyszert rendszeresen, minden nap szedjék. Aki elfelejtett bevenni egy vagy több tablettát, vegyen be egyet, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletták szedését az előírás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására!

Abbahagyható-e idő előtt a Perindopril Vim Spectrum tabletták szedése

Mindig tájékoztassa orvosát, aki abba akarja hagyni a gyógyszer szedését! Még akkor is szükség lehet a gyógyszer szedésének folytatására, ha jól érzi magát.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Perindopril Vim Spectrum tabletták is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások előfordulása nem gyakori (100 közül egy betegnél kevesebb esetben jelentkeznek), de aki ilyen észlel, azonnal értesítse orvosát:

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a torok duzzanata,
- légzési nehézségek,
- szédülés vagy ájulás,
- szokatlanul gyors vagy rendszertelen szívverés!

Ezek ugyanis egy súlyos mellékhatás (angioödéma) tünetei, amelyek e gyógyszerfajta (ACE-gátlók) minden egyéb képviselője esetében is előfordulhatnak. Azonnali kezelést igényel, rendszerint kórházban.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

- gyakori (10 közül egy betegnél kevesebb esetben jelentkeznek):
 - köhögés, légszomj,
 - szédülés alacsony vérnyomás miatt (különösen az első néhány adag után, adagnövelés esetén, vagy ha vízhajtót is szed),
 - fejfájás, szédülés, forgó jellegű szédülés (vertigo), fáradtságérzet, zsibbadás, izomgörcsök, látászavarok (pl. homályos látás, szemfájdalom), fülcsengés,
 - émelygés, hányás, hasi fájdalmak, ízéretbeli változások, emésztési zavar, hasmenés, székrekedés,
 - bőrkiütés, viszketés;
- nem gyakori (100 közül egy betegnél kevesebb esetben jelentkeznek):
 - hangulatváltozás vagy alvászavarok,
 - hörgőgörcs,
 - szájszárazság,
 - veseproblémák,
 - impotencia,
 - verejtékezés,
 - csalánkiütés;
- ritka (1000 közül egy betegnél kevesebb esetben jelentkeznek): eltérések a laboratóriumi vizsgálati leletekben: magas májenzim-értékek és magas bilirubinszint a vérben;
- nagyon ritka (10000 közül egy betegnél kevesebb esetben jelentkeznek):
 - zavartság,
 - rendszertelen szívverés, mellkasi szorító érzés (angina pectorisz); szívinfarktus és sztrók (ezek az események ACE-gátlókat szedő, alacsony vérnyomású betegeknek fordultak elő),
 - mellkasi szorító érzés (angina pectorisz),
 - eozinofil tüdőgyulladás (egy ritka tüdőgyulladás-fajta), orrnjáalkahártya-gyulladás (orrdugulás vagy orrfolyás),
 - hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
 - májgyulladás (hepatitisz),
 - vörös, hólyagos bőrkiütés (eritéma multiforme),
 - vérkép-eltérések: orvosai rendszeres időközönként vérvizsgálatot végeztethet ezek felismerése érdekében.
- nem ismert gyakoriságú (ez a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
 - eozinofil sejtek (a fehér vérszettek egy típusa) számának emelkedése,
 - eltérések a laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben: a vér kálium-szintjének emelkedése, amely a gyógyszer elhagyása után elmúlik, alacsony nátriumszint a vérben, túlságosan alacsony vércukorszint (hipoglikémia): cukorbetegség esetében fordulhat elő; emelkedett karbamid- és kreatininszint a vérben.
 - aluszékonyság, ájulás,
 - szívdobogás érzés, szapora szívverés, mellkasi fájdalom,
 - vérerek gyulladása (vaszkulitisz),

- ekcéma (bőrelváltozás), fényérzékenység,
- ízületi fájdalom (artralgia), izomfájdalom (mialgia),
- végtag-vizenyő, láz, rossz közérzet, elesés.

Hogyan kell a Perindopril Vim Spectrum tablettát tárolni

Legfeljebb 25 °C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Perindopril Vim Spectrum 4 mg és 8 mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. június 30-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Perindopril Vim Spectrum 4 mg és 8 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Vim Spectrum Hungary Kft., Budapest.

A készítmény hatóanyaga a perindopril.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került benyújtásra.

A Perindopril Vim Spectrum 8 mg tablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségének igazolására összehasonlító biohasznosulási vizsgálatot nyújtottak be. A referens gyógyszer a Coversum® 8 mg, tabletta, Servier (Suisse) S.A. volt. A kérelmező arra hivatkozott, hogy hatályos útmutató szerint a bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye kiterjeszhető a 4 mg-os hatáserősségre is.

A Perindopril Vim Spectrum 4 mg tabletta javallata hypertonia, szívelégtelenség és stabil koszorúér-betegség, a Perindopril Vim Spectrum 8 mg tabletta javallata hypertonia és stabil koszorúér-betegség.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Perindopril Vim Spectrum 4 mg illetve 8 mg tableta gyógyszerkészítmények perindopril terc-butilamint tartalmaznak hatóanyagként.

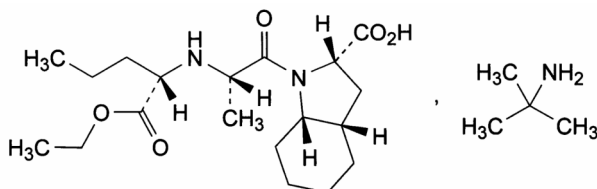
A kérelem alapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): perindopril terc-butilamin

Kémiai név: [2-Metilpropán-2aminium]- [(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1- [(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(etoxikarbonil)butil]amino] propanoil]oktahidro-1*H*-indol-2-karboxilát]



A perindopril terc-butilamin fehér vagy csaknem fehér, enyhén higroszkópos kristályos por; vízben, és etanolban jól, diklór-metánban kevésbé oldódik. A molekula öt kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfira hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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-maradéokra és újravizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz és laktózmohidrát.

A készítmények külleme: fehér, kerek, lapos, metszett élű, az egyik oldalán a törővonal felett 'P', a törővonal alatt '4' illetve '8' jelzéssel ellátott, kb.8 mm átmérőjű tabletták. Egyenlő adagokra oszthatók.

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. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

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 készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (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 bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A tabletták csomagolása: OPA-Al-PVC/Al buborékcsoomagolás és doboz.

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 3 év lejáratit. A készítmény legfeljebb 25 °C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az termék alkalmazási előírása (SmPC), betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Perindopril Vim Spectrum 4 mg illetve 8 mg tabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratit 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 készítmények forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A perindopril farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a 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 perindopril hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

III.3 Farmakokinetika

A perindopril farmakokinetikája jól ismert. Új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be, generikus kérelemnél, az irodalmi áttekintés elegendő.

III.4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázat-becslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/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 összefoglalása

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

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Perindopril Vim Spectrum
4 mg és 8 mg tableta
Nyilvános értékelő jelentés

A Perindopril Vim Spectrum 4 mg és 8 mg tableta készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Perindopril Vim Spectrum 4 mg tableta javallata hypertonia, szívelégtelenség és stabil koszorúér-betegség. A Perindopril Vim Spectrum 8 mg tableta javallata hypertonia és stabil koszorúér-betegség.

A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Orális történő alkalmazást követően a perindopril gyorsan felszívódik a tápcsatornából. Biohasznosulása átlagosan 65 - 70%.

A felszívódott perindopril összmenyiségének kb. 20%-a aktív metabolit, perindopriláttá alakul át. A perindopriláton kívül öt perindopril-metabolit is képződik, amelyek mindegyike inaktív. A perindopril felezési ideje a plazmában 1 óra. A perindoprilát plazma csúcskoncentrációja 3-4 órán belül alakul ki.

Míthogy a táplálék csökkenti a perindopril perindopriláttá alakulását és ezáltal biohasznosulását is, ezért a Perindopril Vim Spectrum tableta napi adagját egyszerre, a reggeli étkezés előtt kell bevenni.

A plazmafehérjéhez nem kötött perindoprilát megoszlási térfogata kb. 0,2 l/ttkg. A fehérjekötődés csekély mértékű (a perindoprilát kevesebb, mint 30%-a kötődik az ACE-hoz), azonban koncentrációfüggő.

A perindoprilát a vizelettel ürül ki a szervezetből, a szabadon keringő frakció felezési ideje kb. 3-5 óra. Az ACE-hoz kötődött perindoprilát disszociációja miatt az „effektív” felezési idő 25 óra. Ismételt adagolás esetén 4 napon belül alakul ki a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapot.

A perindopril ismételt adagolás esetén nem halmozódik fel a szervezetben.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Egyszeri dóziszú, éhomi, kétkarú keresztezett elrendezésű bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek egészséges önkéntesekkel. A referens készítmény a Coversum[®] 8 mg, tableta (Servier (Suisse) S.A) volt.

A perindoprilát és a perindoprilátot a plazmában validált LC/MS/MS módszerrel határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- fő paraméterek: AUC_{last} , AUC_{tot} és C_{max} .
- további paraméterek: $\%AUC_{extra}$, T_{max} , T_{half} és MRT.

Az AUC_{last} , AUC_{tot} és C_{max} mérési adatokat logaritmikusan transzformáltak, majd kiszámolták a vizsgálati (teszt) készítmény (T) és a referens készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha a konfidencia-intervallumok benne voltak a 80% - 125% - os elfogadási tartományban.

Perindopril:

PK Variables	Geometric mean ratio or point estimator	90% confidence limits	CV% Within subject
C_{max}	0.93231	0.85171 - 1.0205	19.06
(ratio test/ref.)			
AUC_{last}	1.00083	0.9548 - 1.0491	9.92
(ratio test/ref.)			
AUC_{tot}	1.00053	0.95561 - 1.0476	9.68
(ratio test/ref.)			

Perindoprilát:

PK Variables	Geometric mean ratio or point estimator	90% confidence limits	CV% Within subject
C_{max}	1.02428	0.93415 - 1.1231	19.41
(ratio test/ref.)			
AUC_{last}	1.03221	0.94378 - 1.1289	18.88
(ratio test/ref.)			
AUC_{tot}	1.04341	0.95913 - 1.1351	17.75
(ratio test/ref.)			

Látható, hogy az AUC_{tot} , AUC_{last} és a C_{max} esetében is a teszt és referencia átlagértékek aránya és azok 90%-os geometriai konfidencia intervalluma benne van a szűkebb elfogadási tartományban, a 80%-125% intervallumban. Ennek alapján a Perindopril Vim Spectrum 8 mg tableta bioegyenértékűsége a referencia-készítménnyel bizonyítottnak tekinthető.

A vonatkozó útmutató, a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) 4.1.6. fejezete alapján a vizsgálat eredménye kiterjeszhető a 4 mg-os hatáserősségre is.

IV.3 Farmakodinámia

A perindopril az angiotenzin I – angiotenzin II átalakulást katalizáló angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló szere. A konvertáló enzim (vagy kináz) egy exopeptidáz, amely katalizálja az angiotenzin I konverzióját érösszehúzó hatású angiotenzin II-vé, továbbá az értágító hatású bradikinin lebontását egy inaktív heptapeptiddé. Az ACE-gátlás csökkenti a plazma angiotenzin II szintjét, ennek következtében (a renin-felszabadulás negatív visszacsatolásának (feedback) gátlása miatt) fokozódik a plazma renin-aktivitása és csökken az aldosteron-elválasztás. Mint-hogy az ACE inaktiválja a bradikinit, gátlása esetén mind a szisztémás keringésben, mind a szövetekben fokozódik a kallikrein-kinin rendszer működése (ily módon a prosztaglandin rendszer is aktiválódik). Lehetséges, hogy ez a mechanizmus is hozzájárul az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásához, illetve részben felelős e szerek mellékhatásaiért (pl. a köhögésért). A perindopril farmakológiai hatásait aktív metabolitja, a perindoprilát fejt ki. Más metabolitjai *in vitro* nem gátolják az ACE működését.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata</i>	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none">• Anafilaktoid reakciók• Angioödéma• Hipotónia• Vesekárosodás• Májkárosodás• Neutropénia /agranulocitózis /trombocitopénia• Fötotoxicitás / a terhesség második és harmadik trimeszterében való alkalmazás• Hiperkalémia
Fontos lehetséges kockázatok	<ul style="list-style-type: none">• A terhesség első trimeszterében való alkalmazás• Antidiabetikumokkal való alkalmazás
Hiányzó információ	<ul style="list-style-type: none">• Vesetranszplantáció utáni alkalmazás• Szoptatás idején történő alkalmazás• Alkalmazás gyermekeknél és serdülőkorúaknál

A Farmakovigilancia tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

Nincsenek ilyen vizsgálatok.

Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása

Nincsenek ilyen vizsgálatok.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
Anafilaktoid reakciók	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában.	Nincsenek
Angioödéma	Feltüntetve ellenjavallatként az alkalmazási előírat 4.3.-es pontjában, illetve figyelmeztetés a 4.4.-es pontjában: a nyelv, a glottis, illetve a gége vizenyős duzzanata légúti elzáródáshoz vezethet, ezért sürgős ellátást igényel. Ennek keretében adrenalin adása és/vagy a légutak biztosítása válhat szükségessé. A beteget a tünetek teljes és végleges megszűnéséig gondos orvosi felügyelet alatt kell tartani. Felsorolva a 4.8 pontban.	Nincsenek
Hipotónia	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában: az ACE-gátlók vérnyomásesést okozhatnak. Szövődménymentes hipertóniában szenvedő betegnél ritkán fordul elő tüneteket okozó hipotónia; nagyobb valószínűséggel inkább diuretikus kezelés, sószegény étrend, dialízis, hasmenés vagy hányás miatti hipovolémia, illetve súlyos, reninfüggő hipertóniában szenvedő betegeknél várható (lásd 4.5 és 4.8 pont). Felsorolva a 4.8 pontban.	Nincsenek
Vesekárosodás	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.2.-es pontjában, illetve figyelmeztetés a 4.4.-es pontjában: vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance <60 ml/perc) a perindopril kezdő adagját a beteg kreatinin-clearance értékének megfelelően (lásd 4.2 pont), és később a beteg kezelésre adott válaszána függvényében kell módosítani. E betegek kezelése során a szokványos orvosi ellátás része a kálium- és kreatininszintek rutinszerű, rendszeres ellenőrzése.	Nincsenek
Májkárosodás	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.2.-es pontjában, illetve figyelmeztetés a 4.4.-es pontjában: ACE-gátlók alkalmazása során ritkán kolesztatikus sárgasággal kezdődő, fulmináns	Nincsenek

	májnekrózisba progrediáló és (néha) halálhoz vezető tünetegyüttest észleltek, amelynek patomechanizmusa nem ismert. Ha ACE-gátlóval kezelt betegen icterus alakul ki, illetve számottevően emelkednek a májenzimszintek, abba kell hagyni az ACE-gátló szedését és szakszerű orvosi felügyelet alatt kell tartani a beteget (lásd 4.8 pont).	
Neutropénia/agranulocitózis/trombocitopénia	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában: ACE-gátlókkal kezelt betegeknél neutropénia/agranulocitózis, trombocitopénia és anémia kialakulását jelentették. Kollagén érbetegségben, immunosuppresszív kezelés során, allopurinol vagy prokainamid kezelés ideje alatt, illetve ezek kombinációjában különösen körültekintően kell alkalmazni a perindoprilt, főleg eleve károsodott vesefunkció esetén. E betegek közül néhány esetében súlyos fertőzés alakult ki, amely olykor nem reagált az erélyes antibiotikum-kezelésre. Ha ebben a betegcsoportban alkalmazzák a perindoprilt, ajánlatos rendszeresen ellenőrizni a fehérvérsejtszámot, és figyelmeztetni kell a betegeket, hogy jelezzék, ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet észlelnek.	Nincsenek
Fötotoxicitás / a terhesség második és harmadik trimeszterében való alkalmazás	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.3.-as pontjában, figyelmeztetés a 4.4.-es pontjában és a 4.6.-os pontjában: az ACE-gátlók használata ellenjavallott a terhesség második és harmadik trimeszterében.	Nincsenek
Hiperkalémia	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában: ACE-gátló (köztük perindopril) kezelésben részesülő egyes betegeknél a szérum káliumszint emelkedését észlelték. A fokozott hiperkalémia-kockázatú betegek közé tartoznak azok, akiknél veseelégtelenség, illetve nem megfelelően kontrollált diabetes mellitus áll fenn, továbbá akik egyidejűleg kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket vagy káliumtartalmú sópótlókat, valamint más, a szérum káliumszintet emelő gyógyszert (pl. heparint) alkalmaznak. Felsorolva a 4.8 pontban.	Nincsenek
A terhesség első trimeszterében való alkalmazás	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.6.-es pontjában: az ACE-gátlók alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem ajánlott.	Nincsenek
Antidiabetikumokkal való alkalmazás	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában: orális antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kezelt cukorbetegyeknél az ACE-gátló-kezelés első hónapjában gondosan ellenőrizni kell a vércukorszint-beállítás hatékonyságát (lásd a 4.5.-es pont)	Nincsenek
Vesetranszplantáció utáni alkalmazás	Figyelmeztetés az alkalmazási előírat 4.4.-es pontjában: közelmúltban veseátültetésen átesett	Nincsenek

	betegek Perindopril Vim Spectrum kezelésével kapcsolatosan nincsenek tapasztalatok.	
Szoptatás idején történő alkalmazás	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.6.-es pontjában: mivel a perindopril terc-butilamin szoptatás alatti alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ, ezért a perindopril terc-butilamin alkalmazása nem javasolt, és a szoptatás alatt jobban bizonyított biztonsági profilú alternatív kezeléseket kell előnyben részesíteni, különösen, ha újszülött, ill. koraszülött szoptatásáról van szó.	Nincsenek
Alkalmazás gyermekeknél és serdülőkorúaknál	Feltüntetve az alkalmazási előírat 4.2.-es pontjában: a Perindopril Vim Spectrum tableta nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak kezelésére a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.	Nincsenek

IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében e készítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjának nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtania mindaddig, amíg az Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) erről másképpen nem rendelkezik.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Perindopril Vim Spectrum 8 mg tablettának a referens gyógyszerrel: Coversum® 8 mg tableta, Servier (Suisse) S.A. való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálat igazolta. A *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) 4.1.6. fejezete alapján a vizsgálat eredménye kiterjeszhető a 4 mg-os hatásereosségre is.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a perindopril generikus készítménye. A kért és jóváhagyott javallatok:

- Perindopril Vim Spectrum 4 mg tabletták: hipertónia, szívelégtelenség és stabil koszorúér-betegség;
- Perindopril Vim Spectrum 8 mg tabletták: hipertónia és stabil koszorúér-betegség.

A 8 mg hatáserősségű tablettának a referens gyógyszerrel: Coversum[®] 8 mg tabletták, Servier (Suisse) S.A. való bioegyenértékűséget a kérelmező megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolta.

A *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) 4.1.6. fejezetében foglalt feltételek teljesülnek, s ennek alapján a vizsgálat eredménye kiterjeszhető a 4 mg-os hatáserősségre is.

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