



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Dalnecombi

**2 mg/5 mg/0,625 mg , 4 mg/5 mg/1,25 mg ,
4 mg/10 mg/1,25 mg , 8 mg/5 mg/2,5 mg,
8 mg/10 mg/2,5 mg**

tabletta

(perindopril/amlodipin/indapamid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist Kft.

Kelt: 2014. április 15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag	
II.2.1 Perindopril-terc-butilamin	12
II.2.2 Amlodipin bezilát	13
II.2.3 Indapamid.....	15
II.3 Gyógyszerkészítmény	16
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	17
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	18
III.2 Farmakológia	18
III.3 Farmakokinetika	18
III.4 Toxikológia	18
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	19
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	19
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	20
IV.2 Farmakokinetika	20
IV.3 Farmakodinámia	23
IV.4 Klinikai hatásosság	23
IV.5 Klinikai biztonságosság	23
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	24
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	25
V.1 A forgalomba hozatali engedélyezés feltételei	25
V.2 Alkalmazási előírás	26
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	26
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 Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tablettá gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Kft.

A készítmény hatóanyagai a perindopril-terc-butilamin, az amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és az indapamid:

- Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg tablettá: 2 mg perindopril-terc-butilamin, 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 0,625 mg indapamid tablettánként;
- Dalnecombi 4 mg/5 mg/1,25 mg tablettá: 4 mg perindopril-terc-butilamin, 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 1,25 mg indapamid tablettánként;
- Dalnecombi 4 mg/10 mg/1,25 mg tablettá: 4 mg perindopril-terc-butilamin, 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 1,25 mg indapamid tablettánként;
- Dalnecombi 8 mg/5 mg/2,5 mg tablettá: 8 mg perindopril-terc-butilamin, 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 2,5 mg indapamid tablettánként;
- Dalnecombi 8 mg/10 mg/2,5 mg tablettá: 8 mg perindopril-terc-butilamin, 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 2,5 mg indapamid tablettánként.

Egyéb összetevők: nátrium-hidrogén-karbonát, mikrokristályos cellulóz (E460), hidegen duzzadó kukoricakeményítő (1500 típusú), A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E572), kalcium-klorid-hexahidrát.

A készítmények külseje:

- Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán bemetszéssel ellátott, 9 mm hosszú tablettá. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza;
- Dalnecombi 4 mg/5 mg/1,25 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán enyhén domború, metszett élű, 7 mm átmérőjű tablettá;
- Dalnecombi 4 mg/10 mg/1,25 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán bemetszéssel ellátott, 12 mm hosszú tablettá. A tablettá egyenlő adagokra osztható;
- Dalnecombi 8 mg/5 mg/2,5 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű, 9 mm átmérőjű tablettá;
- Dalnecombi 8 mg/10 mg/2,5 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán bemetszéssel ellátott, metszett élű, 9 mm átmérőjű tablettá. A tablettá egyenlő adagokra osztható.

A tabletták buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Dalnecombi a magasvérnyomás-betegség (hipertenzió) kezelésére alkalmazott gyógyszer. Mindhárom hatóanyag elősegíti a magas vérnyomás szabályozását.

A Dalnecombi tablettát perindopril, indapamidot és amlodipint már egyidejűleg külön tabletta-ban szedő betegek kaphatják a három gyógyszer külön-külön szedése helyett.

A Dalnecombi három hatóanyaga közül a perindopril az ún. angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók (ACE-gátlók) csoportjába tartozik, az amlodipin egy kalcium-antagonista (amely az úgynevezett dihidropiridinek gyógyszer-osztályhoz tartozik), az indapamid vízható.

A perindopril és amlodipin együttes hatása nyomán a vérerek ellazulnak, hogy a vér könnyebben tudjon áramlani rajtuk keresztül. Az indapamid fokozza a vesék vizelet kiválasztását. Mindegyik hatóanyag csökkenti a vérnyomást, és együttes hatásukkal szabályozzák a vérnyomást.

Tudnivalók a Dalnecombi szedése előtt

Ne szedje a Dalnecombit

- aki allergiás a perindoprilra vagy bármely más ACE-gátlóra, vagy az indapamidra vagy bármilyen szulfonamid típusú hatóanyagra, az amlodipin-bezilátra vagy bármely más dihidropiridin származékra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinél korábbi ACE-gátló kezelés kapcsán már előfordultak a következő tünetek: ziháló légzés, az arc vagy a nyelv duzzanata, intenzív viszketés, súlyos bőrkiütések, vagy akinek (vagy valamelyik családtagjának) bármilyen más körülmények között voltak már hasonló (angioödémának nevezett) tünetei,
- akinek súlyos májbetegsége van, vagy a hepatikus encefalopátiának nevezett állapot áll fenn (ami egy degeneratív jellegű agyi betegség),
- aki súlyos vesebetegségben szenved, vagy dialízisre szorul; továbbá a 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg hatáserősség ellenjavallt közepes fokú vesebetegség esetén is,
- akinek a vérében alacsony vagy magas a káliumszint,
- akinél felmerül, hogy kezeletlen dekompenzált szívbetege van (ennek tünetei lehetnek súlyos vizenyő-képződés vagy nehézlégzés),
- aki kardiogén sokkban szenved (a szív nem képes elegendő vérrel ellátni a testet), akinek a szívből kivezető fő vérerekben szűkület van (aorta sztenózis), vagy instabil angriában szenved (nyugalmi helyzetben is jelentkező mellkasi fájdalom),
- akinek nagyon alacsony a vérnyomása (súlyos hipotenziója van),
- aki szívelégtelenségben szenved (amikor a szív nem képes elegendő vért pumpálni és ez nehézlégzést vagy a végtagok, pl. a láb, a boka és a lábfej duzzadását okozza) heveny szívroham után,
- aki több mint 3 hónapos terhes (azonban a terhesség korai szakaszában sem ajánlott szedni a Dalnecombit (lásd. a „Terhesség és szoptatás” című részt)),
- aki szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dalnecombi szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát:

- akinek nemrégiben lezajlott szívinfarktus volt,
- akinek a szívből kivezető főverőér szűkülete (aortasztenózis) vagy hipertrófiás kardiomiopátiája (szívizombetegség) vagy veseartéria-szűkülete van (szűkület a vesét vérrel ellátó verőéren),
- aki szívelégtelenségben szenved,
- akinek egyéb szív- vagy vesebetegsége van,
- aki súlyos vérnyomás-emelkedésben szenved (hipertenzív krízis),
- akinek májproblémái vannak,
- aki olyan kollagén-betegségben (egyfajta bőrbetegség) szenved, mint a szisztémás lupusz eritematózus vagy a szkleroderma,
- akinek érelmeszesedése (ateroszklerózis) van,
- aki mellékpajzsmirigy-túlműködésben (hiperparatireózisban) szenved,
- akinek köszvénye van,
- aki cukorbeteg,
- aki sószegény diétát tart, vagy kálium tartalmú sópótlókat használ,
- aki lítiumot vagy káliummegtakarító vízhajtót (spironolakton, triamteren) szed, mivel a Dalnecombival történő egyidejű alkalmazásukat el kell kerülni (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Dalnecombi” pontot),
- aki időskorú és ezért a dózisát emelni kell.

Feltétlenül közölje ezt kezelőorvosával, aki úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). Ugyanis a Dalnecombi szedése a korai terhesség időszakában *nem ajánlott*. Aki több mint 3 hónapos terhes, annak nem *szabad szednie* ezt a gyógyszert, mert súlyos károkat okozhat a magzatnak, ha a terhességnek ebben a szakaszában szedi (lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt).

Aki a Dalnecombit szedi, tájékoztatnia kell orvosát vagy az egészségügyi személyzetet:

- ha altatni és/vagy operálni fogják,
- ha mostanában hasmenése vagy hányása van vagy volt, vagy ki van száradva,
- ha dialízis kezelése vagy LDL aferezis kezelése lesz (ez a koleszterinnek egy gép segítségével történő eltávolítása a vérből),
- ha deszenzibilizáló kezelése lesz, hogy csökkentsék a méh- vagy darázscsípésre adott allergiás reakcióját,
- ha olyan vizsgálata lesz, melyhez jódtartalmú kontrasztanyag injekciójára van szükség (olyan anyag, ami a röntgenvizsgálat során láthatóvá teszi a vesét vagy a gyomrot).

A sportolóknak fontos tudniuk, hogy a Dalnecombi olyan hatóanyagot (indapamid) tartalmaz, amely a doppingvizsgálat során pozitív reakciót okozhat.

Gyermekek és serdülők számára a Dalnecombi szedése nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Dalnecombi

Akinek Dalnecombi tablettát rendeltek, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis

- *el kell kerülni* a Dalnecombi egyidejű szedését az alábbi gyógyszerekkel:
 - lítium (depresszió kezelésére használt gyógyszer),
 - káliummegtakarító vízhajtók (spironolakton, triamteren) és káliumsó;
- a Dalnecombival folytatott kezelést pedig más gyógyszerek *befolyásolhatják*, ezért fokozott óvatosságra lehet szükség:
 - a magas vérnyomás kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek,
 - prokainamid (amit szabálytalan szívverés kezelésére használnak),
 - allopurinol (amit köszvény kezelésére használnak),
 - terfenadin vagy asztemizol (antihisztaminok szénanátha vagy allergia ellen),
 - különféle betegségek – mint például súlyos asztma vagy reumás ízületi gyulladás – kezelésére használt kortikoszteroidok,
 - az immunrendszer működését csökkentő gyógyszerek (immunszuppresszánsok), melyeket autoimmun betegségek kezelésére, valamint szervátültetés után a beültetett szerv kilökődésének megelőzésére alkalmaznak (pl. ciklosporin),
 - ritonavir, indinavir, nelfinavir (a HIV fertőzés kezelésére használt ún. proteáz gátlók),
 - daganat kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - ketokonazol, itraconazol (gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek),
 - rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
 - halofantrin (a malária egyes típusainak kezelésére használatos),
 - pentamidin (tüdőgyulladás kezelésére használják),
 - arany injekció (sokízületi gyulladás kezelésére használják),
 - vinkamin (időskorú betegek tünetekkel járó kognitív zavarainak kezelésére használják, beleértve a memóriazavarokat is),
 - bepridil, verapamil, diltiazem (szívgyógyszerek),
 - szultoprid (pszichózis kezelésére használt gyógyszer),
 - egyes szívritmuszavarokban használt gyógyszerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol),
 - digoxin vagy egyéb szívglikozidok (szívbetegségek kezelésére használják),
 - baklofén (az izommerevség kezelésére használják, ami olyan betegségek esetén fordul elő, mint pl. a szklerózis multiplex),
 - cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerek, mint az inzulin vagy a metformin,
 - kalcium és kalciumpótlók,
 - izgató hatású hashajtók (pl. szenna),
 - nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. ibuprofén) vagy nagy dózisú szalicilátok (pl. acetilszalicilsav),
 - amfotericin B injekció (súlyos gombás fertőzések kezelésére használják),
 - bizonyos mentális betegségek, mint a depresszió, a szorongás vagy a skizofrénia kezelésére használatos gyógyszerek (pl. triciklusos antidepresszánsok, neuroleptikumok),
 - tetrakozaktid (a Crohn-betegség kezelésére használják),

- a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*),
- dantrolén (súlyos kóros testhőmérséklet esetén alkalmazott infúzió),
- szimvasztatin (koleszterinszint-csökkentő gyógyszer),
- anesztetikumok.

A Dalnecombi egyidejű bevétele étellel és itallal: étkezés előtt javasolt bevenni.

Terhesség és szoptatás

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, aki úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni, hogy hagyja abba a Dalnecombi szedését, mielőtt teherbe esik vagy ahogy megtudja, hogy terhes, és a Dalnecombi helyett egy másik gyógyszer szedését fogja javasolni. A Dalnecombi szedése nem ajánlott a korai terhesség időszakában és tilos a 3. terhességi hónap után szedni, mert súlyos károkat okozhat a magzatnak.

Aki szoptat, vagy el akarja kezdeni a szoptatást, közölje ezt kezelőorvosával. A Dalnecombi szedése ellenjavallt szoptató anyák esetében. Aki szoptatni szeretne, annak kezelőorvosa másik készítményt választhat, különösen abban az esetben, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A Dalnecombi hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dalnecombi általában nem befolyásolja hátrányosan a reakciókészséget, de a vérnyomás csökkenése miatt egyes betegeknél előfordulhatnak bizonyos reakciók, pl. szédülés vagy gyengeség. Ezért ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket az a beteg, amíg nem tudja biztosan, hogy a Dalnecombi milyen hatással van rá.

Hogyan kell szedni a Dalnecombit?

A készítmény ajánlott adagja napi egy tabletta. A tablettát reggel, étkezés előtt ajánlott bevenni.

A tablettát egy pohár vízzel nyelje le!

Amennyiben szükséges, a Dalnecombi 4 mg/10 mg/1,25 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletta egyenlő adagokra osztható. Helyezze a Dalnecombi 4 mg/10 mg/1,25 mg vagy 8 mg/10 mg/2,5 mg tablettát a bemetszéssel ellátott oldalával felfelé egy sík felületre. Két ujját a tabletta két végére helyezve el tudja felezni a tablettát.

A kezelőorvosa módosíthatja az adagot. A Dalnecombi olyan betegek számára rendelhető gyógyszer, akik már részesültek egyidejű perindopril/indapamid- és amlodipin-terápiában külön-külön tabletta formájában.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Dalnecombit vett be

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. A túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Akinél kifejezetten alacsony vérnyomás jelentkezik (tünetei lehetnek szédülés vagy gyengeség), segíthet, ha lefekszik, és a lábát felemeli. Ha a vérnyomáscsökkenés súlyos, sokk is kialakulhat. Bőrét hűvösnek és nyirkosnak érezheti és elveszítheti az eszméletét.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Dalnecombit

Fontos, hogy a beteg minden nap bevegye a Dalnecombit, mert a rendszeres kezelés sokkal hatékonyabb. Ha elfelejtette bevenni a Dalnecombit, a következő adagot a szokott időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mi történik azzal, aki idő előtt abbahagyja a Dalnecombi szedését

Mivel a magas vérnyomás kezelése általában egész életen át tart, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a gyógyszer szedését.

Lehetséges mellékhatások

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

Aki az alábbiak közül bármelyiket tapasztalja, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát:

- allergiás reakció tünetei, mint az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, nehézlégzés;
- súlyos szédülés vagy ájulás;
- szokatlanul gyors vagy szabálytalan szívverés.

A következő további mellékhatásokról számoltak be:

- gyakori (10 betegből legfeljebb 1 esetben fordulhat elő): fejfájás, szédülés, forgó jellegű érzés (vertigo), zsibbadás (tűszúrászerű érzés), aluszékonyság (álmoság), látászavarok (beleértve a kettőslátást), alacsony vérnyomás okozta dezorientáltság, fülcsengés (tinnitus), alacsony vérnyomás, nagyon gyors szívverés (palpitáció), forróság vagy melegség érzése az arcon, légszomj, köhögés, emésztőrendszeri zavarok (hányinger, gyomortáji fájdalom, étvágytalanság (anorexia), hányás, hasi fájdalom, ízérzési zavarok, szájszárazság, emésztési zavarok, hasmenés, székrekedés), izomgörcsök, ödéma (lábszár- vagy boka-duzzanat), fáradtság-érzés;
- nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 esetben fordulhat elő): allergiás reakciók (pl. bőrkiütés, viszketés), hangulatingadozás, alvászavarok, álmatlanság, depresszió, remegés, fájdalomérzés kiesése, átmeneti eszméletvesztés (szinkópe), orrdugulás vagy orrfolyás (rhinitisz), mellkasi szorítás-érzés, ziháló nehézlégzés és légszomj (bronhospazmus), székelési szokások megváltozása, angioödéma (olyan tünetekkel, mint a ziháló légzés, az arc vagy a nyelv duzzanata), csalánkiütés, piros, tűszúrászerű kiütések a bőrön (purpura), izzadás, hajhullás, vörös vagy elszíneződött foltok a bőrön, hát-, izom- vagy ízületi fájdalom, veseproblémák, fokozott vizeletelési inger, különösen az

éjszaka folyamán, impotencia, férfiaknál emlőduzzanat, mellkasi fájdalom, fájdalom, rossz közérzet, súlygyarapodás vagy súlycsökkenés;

- nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 esetben fordulhat elő): magas vércukorszint, zavartság, szív- és érrendszeri problémák (szabálytalan szívverés, angina, szívroham), eozinofilsejtes pneumónia (a tüdőgyulladás egyik ritka fajtája), ínyduzzanat, hasi puffadás (gasztritisz), perifériás neuropátia (olyan betegség, amikor az érzékelés, fájdalomérzés és az izmok működésének a képessége csökken), megnövekedett izomtónus, súlyos bőrreakciók, mint az eritéma multiforme. Aki szisztémás lupusz eritematózusban szenved (kollagénbetegségek egy típusa), annak tünetei rosszabbodhatnak. Néhány esetben a bőr napfénnel vagy mesterséges UV-fénnyel szembeni fokozott érzékenységről (a bőr küllemének megváltozása) számoltak be;
- nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
 - életveszélyes szívritmuszavarok (torsade de pointes);
 - előfordulhatnak a vérkép, a máj, a vese vagy a hasnyálmirigy, továbbá a laboratóriumi vizsgálatok (vérvizsgálatok) rendellenességei. Szükségessé válhat, hogy az orvos laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizze a beteg állapotát;
 - májelégtelenség (májproblémák) esetén fennáll a hepatikus encefalopátia (az agy degeneratív betegsége) jelentkezésének a kockázata.

Hogyan kell a Dalnecombit tárolni

Legfeljebb 30°C-on, a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Dalnecombi
2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg,
4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg,
8 mg/10 mg/2,5 mg
Nyilvános értékelő jelentés

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tablettá gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. február 11-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10 (b) cikk és I. melléklet II. rész 5. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (11) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 5. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága engedélyezte a Dalnecombi 2 mg/5 mg/0.625 mg/ tableta, 4 mg/5 mg/1.25 mg/ tableta, 4 mg/10 mg/1.25mg tableta, 8 mg/5 mg/2.5mg tableta és 8 mg/10 mg/2.5 mg/10mg tableta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Gyógyszertörzskönyvezési, Kereskedelmi és Szolgáltató Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (11) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, fix kombináció, ezen belül generikus út) került kiadásra, ezért a referencia készítményekkel végzett két bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül más klinikai és nem-klinikai vizsgálatot a kérelmező nem végzett.

A készítmény hatóanyaga a perindopril, indapamid és amlodipin.

A készítmények indikációja: szubsztitúciós terápiaként javasoltak essentialis hypertonia kezelésére, azonos dózisszinten, egyidejűleg adott perindopril/indapamiddal és amlodipinnel már megfelelően beállított betegek számára.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletta gyógyszerkészítmények perindopril erbumint (terc-butilát), amlodipin bezilátot és indapamidot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelem alapja a fix-kombinációs beadvány, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

A referensként választott gyógyszerekkel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referens készítmények az 1997-ben engedélyezett Pretanix® Komb Forte 8/2.5 mg tabletta, Servier (perindopril erbumin és indapamid), valamint az 1995-ben engedélyezett Istin™ 10 mg tabletta, Pfizer (amlodipin bezilát) voltak.

II.2 Hatóanyagok

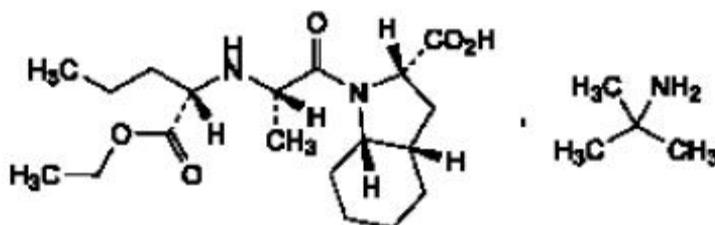
II.2.1 Perindopril-terc-butilát (perindopril erbumin)

A perindopril erbumin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): perindopril erbumin

Kémiai név: 2-metilpropán-2-amino-(2S,3aS,7aS)-1-((S)-2-((S)-1-etoxi-1-oxopentán-2-ilamino)propanoil)oktahidro-1H-indol-2-karboxilát

Szerkezet:



A perindopril erbumin fehér vagy csaknem fehér, enyhén higroszkópos kristályos por, etanolban és vízben bőségesen oldódik. A molekula öt kiralitás-centrumot tartalmaz, így 32 enantiomer lehetséges. A sztereokémiai tisztaságot a gyógyszerkönyvben megadott módszerrel ellenőrzik.

A hatóanyag polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig a megfelelő enantiomer és azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai 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 oldószer-maradékokra és a nehézfémekre vonatkozóan.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. perindopril erbuminra vonatkozó egyedi illetve a releváns általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH Q3) útmutatóval – 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 referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

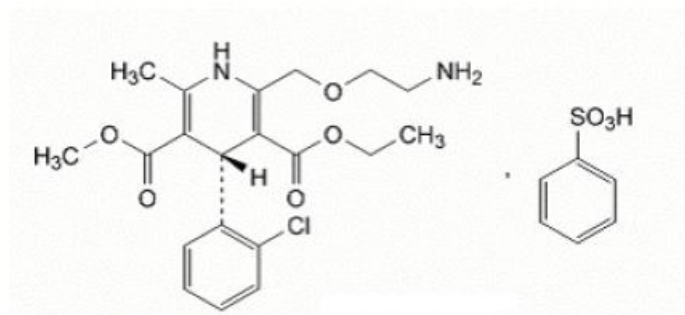
II.2.2 Amlodipin bezilát

Az amlodipin bezilát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): amlodipin bezilát

Kémiai név: 3-etil-5-metil-(4*RS*)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-klórfenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboxilát benzolszulfonát.

Szerkezet:



Az amlodipin bezilát fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyengén, metanolban bőségesen, etanolban részlegesen oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag racém.

A hatóanyag-gyártásra és a szennyezésprofilra vonatkozó, valamint a hatóanyag szerkezetét bizonyító adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékokra és az újravizsgálati időre vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban. A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz az oldószer-maradékokra vonatkozóan.

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 referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Az újravizsgálati idő CEP alapján 5 év, amennyiben a hatóanyagot dupla PE zsákban tárolják.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

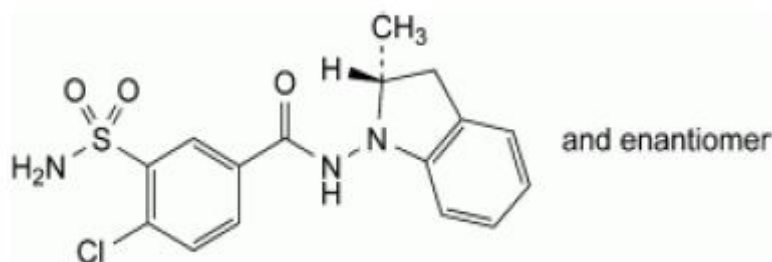
II.3 Indapamid

Az indapamid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): indapamid

Kémiai név: 4-klór-N-[2'-(R,S)-metil-1'-indolinil]-3-szulfamoil-benzamid

Szerkezet:



Az indapamid fehér vagy csaknem fehér por, vízben nem, alkoholban oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz.

A hatóanyag-gyártásra és a szennyezésprofilra vonatkozó, valamint a hatóanyag szerkezetét bizonyító adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra és újrazvizsgálati időre.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban. A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradékokra és részecskeméret eloszlásra.

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 referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Az újra-vizsgálati idő a CEP alapján öt év, amennyiben a hatóanyagot dupla polietilén zsákban tárolják.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális összetevőkhöz alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, amely egyben tartalmazza a három hatóanyagot, így az adagolási rend egyszerűsödik.

A fejlesztés folyamatát megfelelően dokumentálták. 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, kalcium-klorid-hexahidrát, nátrium-hidrogén-karbonát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, tisztított víz.

A készítmények külseje:

- Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg tabletta: fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán bemetszéssel ellátott, 9 mm hosszú tabletta. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza;
- Dalnecombi 4 mg/5 mg/1,25 mg tabletta: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán enyhén domború, metszett élű, 7 mm átmérőjű tabletta;
- Dalnecombi 4 mg/10 mg/1,25 mg tabletta: fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán bemetszéssel ellátott, 12 mm hosszú tabletta. A tabletta egyenlő adagokra osztható;
- Dalnecombi 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletta: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű, 9 mm átmérőjű tabletta;
- Dalnecombi 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletta: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán bemetszéssel ellátott, metszett élű, 9 mm átmérőjű tabletta. A tabletta egyenlő adagokra osztható.

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 referencia 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 megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték. A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A tabletták csomagolása: OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás és doboz.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 24 hónap lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.”

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek. A kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A készítmények három hatóanyagnak, a perindopril-terc-butilamin sónak, ami angiotenzin-konvertáz enzim gátló, az amlodipinnek, amely kalciumcsatorna-blokkoló és az indapamidnak, ami klórszulfamoil vízhajtó a kombinációja.

A kérelem forgalomban lévő készítményekkel való bioegyenértékűség bizonyítására alapozott.

A hatóanyagokkal kapcsolatos ismereteket a benyújtott összefoglaló részletesen tartalmazza. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta.

III.2 Farmakológia

Mindhárom hatóanyag farmakológiai tulajdonságai jól ismertek, a hatóanyagok számos monokomponensű készítményben és kombinációban is hosszú idő óta forgalomban vannak. További nem-klinikai (állatkísérletes) vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

III.3 Farmakokinetika

A perindopril/amlodipin/indapamid kombinációval állatokon végzett farmakokinetikai vizsgálatokról szóló irodalmi hivatkozást nem nyújtott be a kérelmező. Az összefoglaló részletesen tartalmazza az egyes hatóanyagokkal külön-külön végzett vizsgálatok eredményeit. Ezen kívül a kérelmező új, nem-klinikai farmakokinetikai vizsgálatot nem végzett.

III.4 Toxikológia

A javasolt fix kombinációval végzett toxicitási vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be. Az értékelés alapját a perinoprillal, amlodipinnel és indapamiddal végzett toxikológiai vizsgálatok jelentették.

A három hatóanyag esetén toxikológiai szempontból közös célszervének a vese tekinthető, ezért a potenciális renális toxicitás várhatóan nagyobb lehet, a perindopril/amlodipin/indapamid kombináció esetén, mintha az egyes komponenseket külön-külön alkalmazzák. Azonban mindhárom hatóanyag jól ismert, a kombinációt csak szubsztitúciós indikációban lehet alkalmazni, valamint az alkalmazási előírásban a rendelkezésre álló információk alapján megfelelő ajánlásokat lehet tenni a vesekárosodás elkerülésére.

Az ACE-gátlók, mint például a perindopril, hatásmechanizmusuk miatt nem javasoltak a terhesség első trimeszterében és ellenjavalltak a terhesség második és harmadik harmadában.

Az amlodipin hatása többek között az endokrin rendszeren (pl. hormonszint csökkenés, a spermatidák termelésének, a Sertoli sejtmagok mennyiségének a csökkenése, stb.) érvényesül. A terhességre gyakorolt hatásai pl. hosszabb terhességi időszak, a halvaszületések számának növekedése, csökkent alomszám.

Növekedéssel visszamaradást mutattak a fejlődés-toxikológiai vizsgálatok az indapamiddal kapcsolatban.

A nem-klinikai adatok alapján nem lehet következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy ezeknek a hatásoknak mekkora klinikai jelentősége van és, hogy jelenthetnek-e további nemkívánatos hatásokat az emberi reprodukciós funkciókra.

I.1 III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A készítmények javallata szubsztitúciós indikáció, ezért alapvetően ugyanazon környezeti terheléssel járó készítmények szabad kombinációban történő alkalmazásának helyettesítésére szolgál. Használatuk nem fokozza a környezeti terhelést, ezért a beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami elfogadható.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A perindopril, az amlodipin és az indapamid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. A kombinációs készítmény szubsztitúciós indikációban engedélyezett, ezért nincs szükség további nem-klinikai vizsgálatra.

A Dalnecombi 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg és 8 mg/10 mg/2,5 mg tableta gyógyszerkészítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A tiazid diuretikumok (mint az indapamid), az angiotenzin-konvertáz enzimgátlók és a kalciumcsatorna-gátlók önmagukban is megfelelően tudják csökkenteni a vérnyomást. Mindegyikük alkalmas kezdeti és fenntartó vérnyomáscsökkentő kezelésre monoterápiában vagy valamilyen kombináció részeként.

A perindopril amlodipinnel, vagy indapamiddal kombinálva első vonalbeli kezelésként javasolt. Azáltal, hogy ezeket a hatóanyagokat rutinszerűen használják kombinációban artériás hipertónia kezelésére, a perindopril/amlodipin/indapamid kombináció javítja a terápiás javaslat betartását nehezen ellenőrizhető hipertóniás betegek esetében is.

A perindopril, az indapamid és az amlodipin a vérnyomás csökkentésében egymást kiegészítő hatásmechanizmussal rendelkezik, míg a kardioprotektív hatás szempontjából szinergista hatásra lehet számítani.

Ezen túlmenően a három hatóanyag kombinálása nemcsak jobb vérnyomás kontrollt, de az egymást kiegészítő hatásmechanizmus miatt fokozottabb tolerálhatóságot jelent. Az ACE gátló egy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlóval együtt adva jelentősen csökkenti a kalciumcsatorna-gátlóhoz kapcsolódó perifériás ödéma és a diuretikumhoz társuló hypokalemia kialakulását.

A termékfejlesztés során a kérelmező elsősorban a fix kombináció nyújtotta előnyöket – az adagolás egyszerűsítését, ezáltal a terápiás célkitűzések könnyebb elérését – tartotta szem előtt.

A beadvány két – gyakran együtt rendelt – forgalomban lévő gyógyszerrel (perindopril/indapamid kombinációt és amlodipint tartalmaztak hatóanyagként) való bioegyenértékűség bizonyításán alapult.

A Dalnecombi kombinált készítmények így szubsztitúciós terápiaként javasoltak essentialis hypertonia kezelésére – azonos dózisszinten, egyidejűleg adott perindopril/indapamiddal és amlodipinnel már megfelelően beállított betegek számára.

IV.2 Farmakokinetika

A kérelmező két bioegyenértékűségi vizsgálati jelentést nyújtott be kérelmének alátámasztására. A bioegyenértékűségi vizsgálatokat a 8 mg/2.5 mg/10 mg és a 4mg/1.25mg/10 mg hatáserősségekkel végezte. A többi hatáserősségre biowaiver kérelmet nyújtott be.

A bioegyenértékűségi vizsgálatok

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP-követelményeknek. GLP- és GCP-aggály a dokumentáció áttanulmányozása során nem merült fel.

A perindopril, indapamidot és amlodipint is validált LC-MS/MS módszerrel mérték.

A Dalnecombi 8 mg/10 mg/2.5 mg tabletta vizsgálata

Nyílt, egyszeri dózisú, éhomi, kétkarú keresztezett elrendezésű bioegyenértékűségi vizsgálat történt egészséges, férfi önkéntesekkel. A vizsgálat során a résztvevők az említett hatáserősségű Dalnecombi tablettát kapták teszt készítményként (T), referens kezelésként (R) pedig egy Pretanix® Komb Forte 8 mg/2.5 mg tablettát (perindopril tert-butylamin/indapamid, Les Laboratoires Servier France), valamint egy IstintTM 10 mg tablettát (amlodipin bezilát, Pfizer Limited) együtt adva.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a teszt és a referens készítmények esetében perindoprilra, indapamidra és amlodipinre: C_{max} , AUC_t , AUC_{0-72} , AUC_i , R_{AUC} (residual area), T_{max} , T_{half} , és K_{el} .

A C_{max} , AUC_t , AUC_{0-72} and AUC_i logaritmusos transzformálása után kiszámolták a teszt készítmény és a referens készítmények kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha a C_{max} , AUC_t , és AUC_{0-72} konfidencia intervallumai a 80.00 - 125.00% közötti tartományba estek.

Eredmények

Paraméter	Arány (T/R)	Konfidencia-intervallum
perindopril		
AUC_t	101,88%	97,57% – 106,38%
C_{max}	107,18%	98,22% – 116,94%
indapamid		
AUC_t	102,83%	101,09% – 104,61%
C_{max}	101,34%	101,34% – 104,22%
amlodipin		
AUC_{0-72}	103,88%	101,24% – 106,58%
C_{max}	103,01%	100,08% – 106,02%

Az eredmények alapján a Dalnecombi 8 mg/10 mg/2.5 mg tabletta (teszt készítmény), valamint a referens kezelésként alkalmazott, együtt adott Pretanix® Komb Forte 8 mg/2.5 mg tabletta (Les Laboratoires Servier, France) és IstintTM 10 mg tabletta (Pfizer Limited) bioegyenértékűek egymással éhomi körülmények között.

A Dalnecombi 4 mg/10 mg/1.25 mg tabletta vizsgálata

Nyílt, egyszeri dózisú, éhomi, kétkarú keresztezett elrendezésű bioekvivalencia vizsgálat történt egészséges férfi önkéntesekkel. A vizsgálat során az alanyok a fenti fix dózisú Dalnecombi tablettát kapták teszt készítményként, referens kezelésként pedig egy BiPreterax® N 5 mg/1.25 mg filmtablettát (perindopril-arginin/indapamid, Les Laboratoires Servier France), valamint egy Istin™ 10 mg tablettát (amlodipin bezilát, Pfizer Limited) együtt adva.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében perindoprilra, indapamidra és amlodipinre: C_{max} , AUC_t , AUC_{0-72} , AUC_i , R_{AUC} (residual area), T_{max} , T_{half} , és K_{el} .

A C_{max} , AUC_t , AUC_{0-72} and AUC_i logaritmusos transzformálása után kiszámolták a vizsgálati készítmény és a referens készítmények kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazottnak, ha a C_{max} , AUC_t , AUC_{0-72} és AUC_i konfidencia intervallumai a 80.00 - 125.00% közötti tartományba estek.

Eredmények

Paraméter	Arány (T/R)	Konfidencia-intervallum
perindopril		
AUC_{0-t}	101,63%	98.18% – 105,20%
C_{max}	98,30%	90,66% – 106,58%
indapamid		
AUC_{0-t}	101,69%	99,75% – 103,68%
C_{max}	101,24%	97,98% – 104,62%
amlodipin		
AUC_{0-72}	101,96%	99,50% – 104,48%
C_{max}	101,96%	98,44% – 105,61%

Az eredmények alapján a Dalnecombi 4 mg/10 mg/1.25 mg tabletta, valamint a referencia kezelésként alkalmazott, együtt adott BiPreterax® N 5 mg/1.25 mg filmtabletta (Les Laboratoires Servier France) és Istin™ 10 mg tabletta (Pfizer Limited) bioegyenértékűek egymással éhomi körülmények között.

Biowaiver

Az említett hatáserősségekre vonatkozó bioegyenértékűségi megállapítások kiterjeszthetők a többi hatáserősségre is, ugyanis a *Note for Guidance on Investigation of bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1.) kritériumai teljesültek:

- a készítményeket azonos gyártási eljárással állították elő;

- a hatóanyagok (perindopril erbumin, indapamid és amlodipin bezilát) farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris;
- a készítmények összetétele dózis-arányos;
- az *in vitro* kioldódási vizsgálatok az előírt pH-értékeken hasonló kioldódási profilt mutatnak.

IV.3 Farmakodinámia

Olyan klinikai farmakológiai vizsgálatot, amelynek célja a fix kombináció farmakodinámiás tulajdonságainak vizsgálata lett volna, a kérelmező nem végzett. A kérelem a bioegyenértékűségi vizsgálatokra alapozott. Szubsztitúciós indikáció esetében ez elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

A perindopril, az indapamid és az amlodipin a vérnyomás csökkentésében egymást kiegészítő hatásmechanizmussal rendelkezik, míg a kardioprotektív hatás szempontjából szinergista hatásra lehet számítani.

A tiazid diuretikumok (mint az indapamid), az angiotenzin-konvertáz enzimgátlók és a kalcium csatorna gátlók önmagukban is megfelelően tudják csökkenteni a vérnyomást. Mindegyikük alkalmas kezdeti és fenntartó vérnyomáscsökkentő kezelésre monoterápiában vagy valamilyen kombináció részeként.

A perindopril amlodipinnel, vagy indapamiddal kombinálva első vonalbeli kezelésként javasolt. Az a tény, hogy ezeket a hatóanyagokat rutinszerűen használják kombinációban artériás hipertónia kezelésére, nehezen ellenőrizhető hipertóniás betegek esetében is javulhat az együttműködési készség.

A magas vérnyomás kezelésének fő célja a kardiovaszkuláris események és a mortalitás csökkentése. A perindopril hatékonyságát már széles körben igazolták különböző morbiditási - mortalitási klinikai vizsgálatokban monoterápiában és kombinációs kezelések részeként is.

A kérelmező által benyújtott IMS-adatok a perindopril/indapamid és az amlodipin kombináció széleskörű alkalmazását igazolták a klinikai gyakorlatban.

Klinikai hatásosság szempontjából a hármas kombináció a kérelmezett indikációban és adagolási javaslattal elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A perindopril és indapamid fix kombináció biztonságosságára vonatkozóan több éves adatok állnak rendelkezésre. A hipertóniás betegek általában jól tolerálják, viszonylag kevesen hagyják abba a kezelést valamilyen nemkívánatos hatás miatt. A leggyakrabban előforduló mellékhatás a köhögés és fejfájás, amelyek általános angiotenzin-konvertáz enzimgátló hatásnak

tulajdoníthatóak. A kombinációban alkalmazott perindopril esetében az angiotenzin-konvertáz enzimgátlók ez idáig leírt hatásain kívül nem várható további interakció, vagy eddig nem ismert mellékhatás.

Az angiotenzin-konvertáz enzimgátlók és kalcium csatorna gátlók együtt adása (perindopril és amlodipin) esetén az utóbbi mellékhatás profiljának javulására lehet számítani. Mivel a dihidropiridinek hatásos értágítók, a leggyakoribb hozzájuk köthető mellékhatás a perifériás ödéma. Angiotenzin-konvertáz enzimgátlóval történő együttes alkalmazás esetén a vazodilatáció eredményeként kialakuló ödéma javulására lehet számítani. A dihidropiridin kezelés során esetlegesen előforduló, palpitáció érzésben megnyilvánuló reflexes szívfrekvencia növekedést a RAS (renin-angiotensin system) egyidejű blokádja megakadályozhatja. A kalcium csatorna gátló kezeléshez társuló kipirulás és fejfájás ritkábban fordul elő, mert a kombinációs kezelés részeként alacsonyabb dózisok is elegendőek a megfelelő értágító hatás kiváltásához.

Biztonságossági szempontból az amlodipin és indapamid kombináció is elfogadható, a betegek megfelelően tolerálták.

A kérelmező széleskörű biztonságossági adatot nyújtott be az amlodipin, a perindopril/indapamid kombináció és perindopril/indapamid + amlodipin kombináció alkalmazására vonatkozóan.

A bioegyenértékűségi vizsgálat során nem várt mellékhatások nem jelentkeztek.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A kérelmező a perindopril, amlodipin és indapamid hatóanyagú készítmények fix kombinációjának engedélyezését kezdeményezte. A kérelmezett indikáció szubsztitúciós terápia essentialis hypertonia kezelésére – azonos dózisszinten, egyidejűleg adott perindopril/indapamiddal és amlodipinnel már megfelelően beállított betegek számára.

A kérelem alátámasztására két bioegyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be, amellyel megfelelően bizonyította az egyidejűleg alkalmazott referencia készítmények (perindopril/indapamid és amlodipin), valamint a fix hármas kombinációjú készítmény közötti bioegyenértékűséget.

Klinikai szempontból a beadvány elfogadható.

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

A beadványok a perindopril/amlodipin/indapamid fix kombinációs készítményei. A kért javallat: szubsztitúciós terápiaként essentialis hypertonia kezelésére, az azonos dózisszinten, egyidejűleg adott perindopril/indapamiddal és amlodipinnel már megfelelően beállított betegek számára.

A kérelmező

- a Dalnecombi 8 mg/10 mg/2.5 mg tablettá bioegyenértékűségét együtt adott Pretanix® Komb Forte 8 mg/2.5 mg tablettávalt (perindopril tert-butylamin/indapamid, Les Laboratoires Servier France) és egy Istin™ 10 mg tablettával (amlodipin bezilát, Pfizer Limited);
- a Dalnecombi 4 mg/10 mg/1.25 mg tablettá bioegyenértékűségét együtt adott BiPreterax® N 5 mg/1.25 mg filmtablettával (Les Laboratoires Servier France) és Istin™ 10 mg tablettával (Pfizer Limited)

bizonyította, valamint

- megfelelően indokolta, hogy – a vonatkozó EMA útmutató szerint – ezek a bioegyenértékűségi adatok a többi (2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg) hatásereősségre is kiterjeszthetők.

A kérelmező igazolta továbbá, hogy a hármas kombinációt széleskörűen rendelik együtt az orvosok.

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

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 által bemutatott farmakovigilancia-rendszer leírása megfelel a követelményeknek. 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 által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő, tartalmazza az azonosított és potenciális kockázatokat.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

Mivel új kombinációs készítmény forgalomba hozatalának engedélyezéséről van szó, a 15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet 9. § (2) pontja szerinti gyakorisággal kell a PSUR-okat benyújtani.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészi szempontból megfelelő.

V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés 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.

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

Dalnecombi
2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg,
4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg,
8 mg/10 mg/2,5 mg
Nyilvános értékelő jelentés

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: