



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Amlodipin Vim Spectrum

5 mg és 10 mg tabletta

(amlodipin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vim Spectrum Hungary Kft.

Kelt: 2014. szeptember 2.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag.....	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	15
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat.....	15
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Kockázatkezelési terv	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Oszályozás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20
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 az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta 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 az amlodipin (amlodipin-bezilát formájában).

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát és nátrium-sztearil-fumarát.

A tabletták külseje: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, lapos, metszett élű, egyik oldalukon bemetszéssel. A tabletták egyenlő adagokra oszthatók. Az 5 mg-os tabletta átmérője 8 mm, a 10 mg-osé 9 mm.

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

Az amlodipin a kalcium-csatorna blokkoló gyógyszerek csoportjába tartozik.

A készítmény a magasvérnyomás-betegség (hipertónia) vagy az anginának nevezett mellkasi fájdalom, valamint a mellkasi fájdalom ritkább formájának, a Prinzmetal vagy variáns angina kezelésére alkalmazható.

Magas vérnyomásos betegekben az Amlodipin Vim Spectrum az érfal ellazításával megkönnyíti a véráramlást az erekben. Anginában szenvedő betegeknél a Amlodipin Vim Spectrum javítja a szívizom vérellátását, és ezáltal az oxigénellátását, megakadályozva ezzel a mellkasi fájdalom kialakulását. A készítmény nem szünteti meg azonnal az angina által okozott mellkasi fájdalmat.

Tudnivalók az Amlodipin Vim Spectrum tabletta szedése előtt

Ne szedje az Amlodipin Vim Spectrum tablettát

- aki allergiás (túlérzékeny) az amlodipinre, vagy a készítmény egyéb összetevőjére, vagy egyéb kalcium-csatorna blokkolóra. A túlérzékenység tünetei lehetnek: viszketés, kivörösödött bőr vagy nehézlégzés;
- akinek a vérnyomása nagyon alacsony (hipotónia);
- akinél a bal szívfélből a vér kiáramlása akadályozott (főütőér- (aorta-) szűkület), vagy szív eredetű sokk esetén (az az állapot, amikor a szív nem tud elegendő vért szállítani a testbe).
- akinél heveny szívinfarktust követően szívelégtelenség lép fel.

Az Amlodipin Vim Spectrum fokozott elővigyázatossággal alkalmazható a következő esetekben (erről konzultálni kell a kezelőorvossal):

- friss szívinfarktus,

- szívelégtelenség,
- súlyos vérnyomás-emelkedés (hipertenzív krízis),
- májbetegség,
- idős korban, mert az adagját növelni kell.

Alkalmazás gyermekek és serdülőkorúak esetében

Az amlodipint nem vizsgálták 6 éven aluli gyermekeknél. A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 6-17 éves gyermekek és serdülőkorúak esetén vizsgálták.

Az Amlodipin Vim Spectrum csak 6-17 éves gyermekek és serdülők esetében alkalmazható.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer befolyásolhatja az Amlodipin Vim Spectrum tabletta hatását, vagy az Amlodipin Vim Spectrum tabletta befolyásolhatja azok hatását, így pl.:

- ketokonazol, itraconazol (gombás fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- ritonavir, indinavir, nefenavir (úgynevezett proteáz-gátlók HIV kezelésére),
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*),
- dantrolen (súlyos fokú kóros testhőmérséklet esetén alkalmazott infúzió),
- verapamil, diltiazem (szívbetegség kezelésére),
- szimvasztatin (koleszterinszint-csökkentő gyógyszer).

Aki a magas vérnyomás betegségének a kezelésére más gyógyszereket is szed, annál az Amlodipin Vim Spectrum tablettának erőteljesebb vérnyomáscsökkentő hatása jelentkezhet.

Az Amlodipin Vim Spectrum tabletta egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Amlodipin Vim Spectrum szedése során a beteg ne fogyasszon grépfrútot vagy grépfrútból készült italt. A grépfrút és a grépfrút dzsúz fogyasztása után megemelkedhet a vérben a hatóanyag szintje, ami előre nem láthatóan fokozhatja az Amlodipin Vim Spectrum **tabletta** vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség

Az amlodipin biztonságosságáról terhes nők esetében nincs tapasztalat. Aki úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe kíván esni, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni az Amlodipin Vim Spectrum tablettát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az amlodipin kiválasztódik-e az anyatejbe. Aki szoptató anya vagy hamarosan szoptatni fog, tájékoztassa erről a kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni az Amlodipin Vim Spectrum tablettát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amlodipin Vim Spectrum tabletta befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezelé-

séhez szükséges képességeket. A kezelés alatt jelentkező hányinger, szédülés, fáradtság vagy fejfájás esetén a beteg ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Fontos információk az Amlodipin Vim Spectrum egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Hogyan kell szedni az Amlodipin Vim Spectrum tablettát

Az a szokásos kezdő adagja 5 mg naponta egyszer. Az adag növelhető napi egyszeri 10 mg-ra.

A készítmény étkezés előtt vagy után is bevehető. A legjobb, ha a beteg a gyógyszert minden nap ugyanabban az időben egy pohár vízzel veszi be. Ne vegye be az Amlodipin Vim Spectrum tablettát grépfrútlével.

Alkalmazás gyermekek és serdülőkorúak esetében

A 6-17 éves korosztályban a gyermekeknek és serdülőkorúaknak részére a javasolt kezdő adag általában naponta 2,5 mg a legmagasabb javasolt napi adag 5 mg. Az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg-os tabletta két egyenlő részre osztható, így biztosítható a 2,5 mg-os adag.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Amlodipin Vim Spectrum tablettát vett be

Túl sok tabletta bevétele vérnyomáscsökkenést, akár veszélyesen alacsony vérnyomást is eredményezhet. Ilyenkor gyengeség, szédülés, fejfájás, vagy ájulás is jelentkezhet. Súlyos vérnyomásesés esetén sokk is előfordulhat. Bőrét hidegnek és nyirkosnak érezheti, és elveszítheti az eszméletét. Aki túl sok Amlodipin Vim Spectrum tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Mi tegyen, aki elfelejtette bevenni az Amlodipin Vim Spectrum tablettát

Ne aggódjon. Ha elfelejtette bevenni gyógyszeradagját, teljesen hagyja ki azt az adagot. Vegye be a következő adagot a megfelelő időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

Abbahagyható-e idő előtt az Amlodipin Vim Spectrum tabletta szedése

A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg. Ha valaki hamarabb abbahagyja a gyógyszer szedését, mint ahogy azt az orvos tanácsolta, betegsége visszatérhet.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Amlodipin Vim Spectrum tabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki a következő – nagyon ritka, de súlyos – mellékhatások bármelyikét tapasztalja a gyógyszer bevétele után, azonnal keresse fel a kezelőorvosát:

- hirtelen zihálás, mellkasi fájdalom, légszomj, légzési nehézség;
- a szemhéj, arc vagy ajkak vizenyős duzzanata;
- a nyelv és a torok duzzanata, ami jelentős légzési nehézséget okoz;
- súlyos bőrreakciók beleértve súlyos bőrkiütést is, csalánkiütés, az egész testre kiterjedő bőrkipirulás, súlyos viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása, duzzanata, nyálkahártyagyulladás (Stevens-Johnson szindróma) vagy egyéb allergiás reakció;
- szívinfarktus, szívritmuszavar;
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami rossz közérzettel társuló súlyos hasi és hátfájdalmat okoz.

A következő gyakori mellékhatásokat (100-ból 1-10 beteget érint) jelentették (akinél bármelyik előfordul, és egy hétnél tovább tart, az keresse fel kezelőorvosát:

- fejfájás, szédülés, aluszékonyság, (különösen a kezelés kezdetén),
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés) az arc kipirulása,
- hasi fájdalom, hányinger,
- bokaduzzanat (ödéma), fáradékonyság.

Az alábbi felsorolás tartalmazza a többi jelentett mellékhatást. Ha bármelyik ezek közül súlyossá válik, értesíteni kell a kezelőorvost vagy a gyógyszerészt:

Nem gyakori mellékhatások (1000-ból 1-10 beteget érint):

- hangulatváltozások, szorongás, depresszió, álmatlanság,
- remegés, az ízérzés zavara, eszméletvesztés, gyengeség (erőtlenség),
- csökkent tapintási érzékenység a végtagokban: fájdalomérzet elvesztése, zsibbadás, bizsergő érzés a végtagokban,
- látászavarok, kettőslátás, fülcsengés,
- alacsony vérnyomás,
- tüsszögés/orrfolyás, az orrnyálkahártya gyulladása miatt (rinitisz),
- bélműködési zavarok, hasmenés, székrekedés, emésztési zavarok, szájszárazság, hányás,
- hajhullás, fokozott verejtékezés, viszketés, bevérzések a bőrön, a bőr elszíneződése,
- vizeletürítési zavarok, éjszakai vizeletürítés, gyakoribb vizeletürítés,
- az erekció fenntartásának képtelensége (impotencia), férfiaknál kellemetlen érzés az emlőben vagy az emlő megnagyobbodása,
- gyengeség, fájdalom, rossz közérzet,
- ízületi- vagy izomfájdalom, izomgörcsök, hátfájás,
- testtömeg-gyapardás vagy testtömeg-csökkenés.

Ritka mellékhatás (10 000-ból 1-10 beteget érint): zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból kevesebb, mint 1 beteget érint):

- csökkent fehérvérsejtszám, csökkent vérlemezkeszám, ami szokatlan véraláfutásokat, vérékenységet okozhat (vörösvérsejt károsodás),
- emelkedett vércukorszint (hiperglikémia),
- perifériás neuropátia, amely pl. gyengeség, bizsergés, zsibbadás, végtagfájdalom formájában is jelentkezhet,
- köhögés,

- ínyduzzanat,
- felfúvódás (gasztritisz),
- megváltozott májműködés, májgyulladás (hepatitisz), sárgaság, májenzim-emelkedés, ami befolyásolhatja néhány orvosi vizsgálat eredményét,
- fokozott izomfeszülés,
- érgyulladás, gyakran bőrküttéssel,
- fényérzékenység,
- merevség, remegés és/vagy mozgászavarok.

Hogyan kell az Amlodipin Vim Spectrum tablettát tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. július 3-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 az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 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.

A Kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. 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. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga az amlodipin.

Az Amlodipin Vim Spectrum 10 mg tablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálat igazolta. A referens a Norvasc 10 mg tabletta (Pfizer) volt, amely Magyarországon 1992 óta forgalomban van. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottságának (CHMP) hatályos útmutatója: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) 4.1.6. fejezete alapján a vizsgálat eredménye kiterjeszthető az 5 mg-os hatáserősségre is.

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

A készítmények terápiás javallata: hipertonia, krónikus stabil angina pectoris és vazospasztikus (Prinzmetal) angina.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta gyógyszerkészítmény amlodipine-bezilátot tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referens készítmény a Norvasc 10 mg filmtabletta (Pfizer) volt.

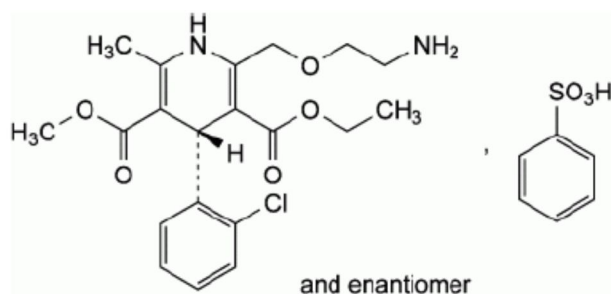
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): amlodipin

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

Szerkezet:



Az amlodipin-bezilát fehér, vagy csaknem fehér por, vízben és izopropanolban kevésbé, etanolban mérsékelten, metanolban bőségesen oldódik.

A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag racém.

A hatóanyag gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány nem tartalmaz kiegészítő információkat.

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 teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is.

A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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) megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális (referens) készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetétel gyógyszerészeti vizsgálatának eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, karboximetil-keményítő-nátrium (A típus), nátrium-sztearil-fumarát.

A készítmények külseje: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, lapos, metszett élű tabletta, egyik oldalán felezővonallal ellátva. A tabletta egyenlő adagokra osztható. A két hatáserősség átmérője különbözik.

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 megfelelése bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék 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 mellékeltek.

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

A tabletták fehér, átlátszatlan OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta 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 készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus, referensként megjelölt készítménnyel való bioegyenértékűség igazolásán alapul.

Az amlodipin 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

Az amlodipin hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében ez elfogadható.

III.3 Farmakokinetika

Az amlodipin farmakokinetikája jól ismert. Új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus kérelem esetén 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 EMA-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 az amlodipin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Amlodipin Vim Spectrum 5 mg és 10 mg tabletta hypertonia, krónikus stabil angina pectoris és vazospasztikus (Prinzmetal) angina kezelésére javallott.

A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Terápiás adagok *per os* adását követően az amlodipin jól felszívódik, a plazma csúcskoncentrációk a bevétel után 6 – 12 órán belül alakulnak ki. Abszolút biohasznosulása 64-80 %. Eloszlási térfogata megközelítőleg 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok szerint a keringő amlodipin 97,5 %-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Az amlodipin biohasznosulása nincs összefüggésben az étkezéssel.

A terminális felezési idő 35-50 óra, ez megfelel a napi egyszeri alkalmazásnak. A májban nagymértékben metabolizálódik inaktív metabolitokká. A változatlan forma 10 %-a, az inaktív metabolitok 60 %-a a vizelettel választódik ki.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

Egyszeri dózissal, éhomi, kétkarú keresztezett elrendezésű bioekvivalencia-vizsgálatot végeztek egészséges önkéntesekkel. A referencia-készítmény a Norvasc 10 mg tabletta (Pfizer) volt.

Az amlodipint 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 transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyen-

értékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha a konfidencia-intervallumok benne voltak a 80% - 125% - os elfogadási tartományban. Eredmények:

Kinetikai paraméter	A mértani középértékek aránya T/R	90 %-os konfidencia-intervallum (%)
AUC _{tot} (ng/ml*h)	1,02718	98,359-107,27
AUC _{last} (ng/ml*h)	1,02564	98,728-106,55
C _{max} (ng)	1,01541	97,235-106,04

Értékelés: mind az AUC₀₋₇₂, mind a C_{max} esetében a teszt- és a referens-készítményre vonatkozó átlagértékek aránya és azok 90%-os konfidencia-intervalluma benne van a szűkebb elfogadási tartományban, a 80%-125% intervallumban. Ennek alapján Amlodipin Vim Spectrum 10 mg tabletta bioegyenértékűsége a referens készítménnyel bizonyítottnak tekinthető.

Az EMA CHMP *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) 4.1.6. fejezete alapján a vizsgálat eredménye kiterjeszthető az 5 mg-os hatáserősségre is.

IV.3 Farmakodinámia

Az amlodipin a dihydropiridinek csoportjába tartozó kalcium-ion beáramlást gátló (úgynevezett lassú kalcium-csatorna blokkoló), és gátolja a kalcium-ionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe.

Az amlodipin a vérnyomáscsökkentő hatását az erek simaizomzatának direkt relaxálása révén fejti ki.

Az amlodipin angina-ellenes hatásának pontos mechanizmusa nem teljesen ismert, de a teljes ischaemiás terhelést a következő két hatása útján csökkenti:

- tágítja a perifériás arteriolákat, és ez által csökkenti a teljes perifériás ellenállást (afterload), amivel szemben a szív dolgozik. Mivel a szívritmus nem változik, a szív kisebb terhelése csökkenti a szívizom energiafelhasználását és oxigénigényét;
- az amlodipin hatásmechanizmusához valószínűleg hozzátartozik, hogy tágítja a fő koszorúereket és a koronária-arteriolákat mind az egészséges, mind az ischaemiás területeken. Az erek dilatációja növeli a szívizomzat oxigénellátását a koronáriák spazmusa esetében (Prinzmetal vagy variáns angina).

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati 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 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	• dihidropiridin-származékokkal, amlodipinnel, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén • alkalmazás súlyos hipotóniában szenvedő betegeknél • alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél sokk (a kardiogén sokkot is beleértve) áll fenn • alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél balkamrai kiáramlási traktus obstrukció (pl. szignifikáns aorta stenosis) áll fenn • alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis infarktust követő hemodinamikailag instabil szívelégtelenség áll fenn • alkalmazás szívelégtelenségben szenvedő betegeknél • alkalmazás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél • CYP3A4 inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén
Fontos lehetséges kockázatok	• alkalmazás időskorú betegek esetén
Hiányzó információ	• terhes nőknél az amlodipin biztonságosságát nem bizonyították • hipertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatékonyságát nem állapították meg • alkalmazás májkárosodásban szenvedő betegeknél

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

Nem tervezték ilyen vizsgálat elvégzését, ez az adott beadvány esetében elfogadható

Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása

Nem tervezték ilyen vizsgálat elvégzését, ez az adott beadvány esetében elfogadható

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
Dihidropiridin-származékokkal, amlodipinnel, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.3.-as pontjában	Nincsenek
Alkalmazás súlyos hypotóniában szenvedő betegeknél	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.3.-as pontjában	Nincsenek
Alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél sokk (a kardiogén sokkot is beleértve) áll fenn	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.3.-as pontjában	Nincsenek
Alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél balkamrai kiáramlási traktus obstrukció (pl. szignifikáns aorta stenosis) áll fenn	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.3.-as pontjában	Nincsenek
Alkalmazás azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis infarctust követő hemodinamikailag instabil szívelégtelenség áll fenn	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.3.-as pontjában	Nincsenek
Alkalmazás szívelégtelenségben szenvedő betegeknél	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.4.-es pontjában	Nincsenek
Alkalmazás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.2.-es pontjában, illetve figyelemztetés a 4.4.-es pontjában és felsorolva a 4.8 pontjában	Nincsenek
CYP3A4 inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.5.-ös pontjában	Nincsenek
Alkalmazás időskorú betegek esetén	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.2.-es pontjában, illetve figyelemztetés a 4.4.-es pontjában és felsorolva a 5.2.-es pontjában	Nincsenek
Terhes nőknél az amlodipin biztonságosságát nem bizonyították	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.6.-os pontjában	Nincsenek
Hipertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatékonyságát nem állapították meg	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.4.-es pontjában	Nincsenek
Alkalmazás májkárosodásban szenvedő betegeknél	Feltüntetve az alkalmazási előírás 4.4.-es pontjában	Nincsenek

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Amlodipin Vim Spectrum 10 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel (Norvasc 10 mg tabletta, Pfizer) 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 kiterjeszthető az 5 mg-os hatáserősségre is.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az amlodipin generikus készítménye. A kért javallat: hypertonia, krónikus stabil angina pectoris és vazospasztikus (Prinzmetal) angina kezelése.

A kérelem forgalomban lévő referens gyógyszerrel (Norvasc 10 mg tabletta, Pfizer) való bioegyenértékűsége való hivatkozáson alapul (generikus). A bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálat igazolta. A vizsgálat eredménye kiterjeszthető az 5 mg-os hatáserőségre is.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív. A forgalomba hozatali engedély megadása javasolt.

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: