



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Xeter Lisonorm KOMBI

Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá

Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá

Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá

Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá

Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá

Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá

(rozuvasztatin + lizinopril/amlodipin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.

Kelt: 2015. június 18.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	16
I. Bevezetés	17
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	18
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Rozuvasztatin kalcium	18
II.2.2 Lizinopril dihidrát	20
II.2.3 Amlodipin bezilát	21
II.3 Gyógyszerkészítmény	22
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	24
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	25
III.2 Farmakológia	25
III.3 Farmakokinetika	26
III.4 Toxikológia	27
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	28
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	28
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	29
IV.2 Farmakokinetika	29
IV.3 Farmakodinámia	31
IV.4 Klinikai hatásosság	34
IV.5 Klinikai biztonságosság	35
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Kockázatkezelési terv	36
IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	36
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	36
V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	37
V.2 Osztályozás	38
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	38

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Xeter Lisonorm KOMBI 10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá, 20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá, 10 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá, 20 mg filmtabletta + 20 mg/5 mg tablettá, 10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá és 20 mg filmtabletta +20 mg/10 mg tablettá gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet. Azt minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A készítmények hatóanyagai a rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin.

A készítmények közös csomagolásban rozuvasztatin-hatóanyagú Xeter filmtablettákat, valamint lizinopril és amlodipin hatóanyagú Lisonorm, illetve Lisonorm Forte tablettákat tartalmaznak:

- a Xeter Lisonorm KOMBI 10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá: Xeter 10 mg filmtabletta (10 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá (10 mg lizinoprilt, dihidrátként és 5 mg amlodipin, bezilát formájában);
- a Xeter Lisonorm KOMBI 20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá: Xeter 20 mg filmtabletta (20 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá (10 mg lizinoprilt, dihidrátként és 5 mg amlodipin, bezilát formájában);
- a Xeter Lisonorm KOMBI 10 mg filmtabletta + 20 mg/5 mg tablettá: Xeter 10 mg filmtabletta (10 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá (20 mg lizinoprilt, dihidrátként és 5 mg amlodipin, bezilát formájában);
- a Xeter Lisonorm KOMBI 20 mg filmtabletta + 20 mg/5 mg tablettá: Xeter 20 mg filmtabletta (20 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá (20 mg lizinoprilt, dihidrátként és 5 mg amlodipin, bezilát formájában);
- a Xeter Lisonorm KOMBI 10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá: Xeter 10 mg filmtabletta (10 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá (20 mg lizinoprilt, dihidrátként és 10 mg amlodipin, bezilát formájában);
- a Xeter Lisonorm KOMBI 20 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá: Xeter 20 mg filmtabletta (20 mg rozuvasztatin, rozuvasztatin-kalcium formájában), valamint Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá (20 mg lizinoprilt, dihidrátként és 10 mg amlodipin, bezilát formájában).

Egyéb összetevők:

- Xeter filmtabletták:
 - tablettamag: magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz (12), magnézium-hidroxid, kroszpovidon (A típus) és laktóz-monohidrát;
 - filmbevonat: titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum és polivinil-alkohol.
- Lisonorm és Lisonorm Forte tabletták: mikrokristályos cellulóz, A-típusú karboximetil-

keményítő-nátrium és magnézium-sztearát.

A készítmények külleme és csomagolása:

- Xeter 10 mg filmtabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán "C34" mélynyomású jelöléssel ellátva. Átmérő: kb. 7 mm. 30 db filmtabletta OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban.
- Xeter 20 mg filmtabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán "C35" mélynyomású jelöléssel ellátva. Átmérő: kb. 9 mm. 30 db filmtabletta OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban.
- Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos felületű. metszett élű, kb. 8 mm átmérőjű, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán „A+L” mélynyomású jelöléssel. 30 db tablettá fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban.
- Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, kb. 11 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború tablettá. Egyik oldalán mélynyomású „CF2” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. 30 db tablettá fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban.
- Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, kb. 11 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború tablettá. Egyik oldalán mélynyomású „CF3” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. 30 db tablettá fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

A *Xeter filmtabletta* a koleszterin bioszintézisét gátló gyógyszer, mely a „sztatin”-ok csoportjába tartozik. Hatására csökken a vérben az érfalat károsító ún. LDL-koleszterinszint (alacsony sűrűségű lipoprotein), és emelkedik az érfalat védő ún. HDL-koleszterinszint (nagy sűrűségű lipoprotein). Ezen kívül a rozuvasztatin csökkenti a vér ún. trigliceridszintjét is, mely nagy mennyiségben szintén károsíthatja az érfalat.

A *Lisonorm tablettá* kombinált készítmény, az ún. angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók csoportjába tartozó lizinoprilt és az ún. kalciumcsatorna-blokkolók csoportjába tartozó amlodipint tartalmaz, és a hipertónia (magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák.

A *Xeter Lisonorm KOMBI* a hipertónia (magas vérnyomás) kezelésére használatos azon felnőtt betegeknek, akiknek magas a koleszterinszintje, és ezért a szívroham vagy az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázata fokozottabb náluk.

Előfordulhat, hogy a túlzottan magas vérnyomás vagy koleszterinszint egyáltalán nem okoz panaszokat, ám ennek ellenére fokozhatja bizonyos szövődmények (pl. sztrók vagy szívroham) kockázatát, ha a beteg nem szedi rendszeresen a gyógyszert.

Azért is tanácsolták sztatin szedését, mert az étrend megváltoztatása és a testedzés növelése nem bizonyult elegendőnek a koleszterinszint helyreállításához.

Sztatin szedését egyéb tényezők jelenléte miatt is tanácsolhatták. Ezek a tényezők növelik a

szívinfarktus, a sztrók vagy a társuló egészségügyi problémák kialakulásának veszélyét.

Tudnivalók a Xeter Lisonorm KOMBI szedése előtt

Ne szedje a Xeter Lisonorm KOMBI-t, azaz tilos bevennie ebből a gyógyszerből, ha a beteg:

- allergiás a rozuvasztatinra, a lizinoprilre vagy az amlodipinre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- allergiás más ACE-gátlókra (pl. enalapril, kaptopril, és ramipril), vagy más kalciumcsatorna-blokkolókra (pl. nifedipin, felodipin, vagy nimodipin);
- szenvedett már angioödémában (ami egy súlyos allergiás reakció, melyet viszketés, csalánkiütés, légúti sítolás, a kéz, a torok, a száj, vagy a szemhéj duzzanata jellemez) ACE-gátló-kezeléssel összefüggésben vagy attól függetlenül;
- családjában valakinek volt már súlyos allergiás reakciója (örökletes angioödéma), vagy a betegnek korábban volt már ismeretlen eredetű, súlyos allergiás reakciója (idiopátiás angioödéma);
- vérnyomása túlzottan alacsony (súlyos hipotónia);
- tudja magáról, hogy beszűkült a főverőere (aorta sztenózis) vagy egy szívbillentyűje (mitrális sztenózis), ill. megvastagodásos szívizom-elfajulás (hipertrofias kardiomiopátia) esetén;
- esetében keringési elégtelenség (beleértve a szív eredetű sokkot is) lép fel;
- szívelégtelenséggel társuló, heveny szívizominfarktust (miokardiális infarktus) élt át;
- terhes vagy szoptat. Ha a Xeter Lisonorm KOMBI szedésének ideje alatt esik teherbe, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és tájékoztassa orvosát. A nőknek a Xeter Lisonorm KOMBI szedése alatt megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, hogy elkerüljék a terhességet;
- jelenleg is fennálló májbetegségben szenved;
- súlyos veseproblémáktól szenved;
- visszatérően, vagy ismeretlen okból jelentkező izombántalmat vagy izomfájdalmat él át;
- ciklosporin nevű (pl. szervátültetés után használatos) gyógyszert szed.

Ha az előbbiek bármelyike érvényesek, ismét fel kell keresni a kezelőorvost.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xeter Lisonorm KOMBI szedése során is folytatni kell a koleszterinszint-csökkentő diétát és a testmozgást.

A Xeter Lisonorm KOMBI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek ismert szívproblémái vannak, mint
 - a szív bal kamrájából kilépő nagy verőér szűkülete (aortasztenózis) vagy a szívbillentyűk szűkülete (aorta és kéthegyű (mitrális) billentyű) van,
 - megvastagodásos szívizom-elfajulás (hipertrofias kardiomiopátia) van;
- akinek a közelmúltban lezajlott szívroham volt;
- szívelégtelenség esetén
- aki a vérerek betegségében szenved (kollagén érbetegség, mint például a reumatoid

- arthritis);
- akinek alacsony a vérnyomása;
 - akinek veszélyes vérnyomás-emelkedése van (hipertenzív krízis);
 - akinek veseproblémái vannak, ismert, hogy beszűkült a veséje verőere;
 - akinek májproblémái vannak, vagy voltak;
 - akinél műtétet (beleértve a szájsebészeti beavatkozást is) vagy érzéstelenítést terveznek;
 - aki dialízis-kezelésben részesül;
 - aki ún. LDL-aferezis kezelés előtt áll (koleszterin eltávolítása céljából);
 - akinek valaha is volt visszatérően, vagy ismeretlen okból jelentkező izombántalma vagy izomfájdalma, aki vagy családtagjai közül bárkinek is a kórelőzményében izomproblémák szerepelnek, illetve ha izombetegség szerepel más, korábban alkalmazott koleszterinszint-csökkentő gyógyszer szedése során. Azonnal értesítse orvosát, aki ismeretlen eredetű éles vagy tompa izomfájdalmat tapasztal, különösen, ha ehhez rossz közérzet és láz is társul;
 - aki rendszeresen jelentős mennyiségű alkoholt fogyaszt. (Egészséges felnőtt nők esetében jelentős alkoholfogyasztásnak számít, ha napi 3 üveg sörnél, 3 dl bornál vagy 1,5 dl tömény szesznél többet fogyaszt. Egészséges felnőtt férfiak esetében a napi 4 üveg sör, 4 dl bor vagy 2 dl tömény szesz a határ);
 - akinek pajzsmirigybetegsége van;
 - aki cukorbetegségben szenved;
 - aki más gyógyszereket, nevezetesen fibrátokat is szed koleszterinszintje csökkentése céljából;
 - aki HIV fertőzés leküzdésére szolgáló vírusellenes szert, mint pl. lopinavirt vagy ritonavirt szed, lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xeter Lisonorm KOMBI”;
 - aki idősebb 65 évesnél;
 - aki alacsony sótartalmú étrendet tart és kálium-tartalmú sópótlókat vagy étrend-kiegészítőket szed, vagy magas a káliumszintje a vérében (hiperkalémia);
 - akinek hasmenése van vagy hányás esetén;
 - aki deszenzibilizáló (a túlérzékenységet megszüntető) kezelésben részesült a méh- vagy darázscsípés okozta allergia enyhítése céljából;
 - aki fekete bőrű, mert náluk az ACE-gátlók kevésbé hatékonyak, viszont gyakrabban okoznak angioödémát (az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata);
 - aki ázsiai származású (japán, kínai, filippínó, vietnámi, koreai vagy indiai). Ez esetben orvosának meg kell határoznia a rozuvasztatinnak a beteg számára megfelelő kezdő adagját;
 - aki az „Egyéb gyógyszerek és a Xeter Lisonorm KOMBI” fejezetben felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Beszéljen kezelőorvosával, akinél a Xeter Lisonorm KOMBI-val történő kezelés elkezdése után nem múló, száraz köhögés jelentkezik.

Egyeztessen orvosával a Xeter Lisonorm KOMBI szedése előtt, akinek súlyos légzési elégtelensége van.

A sztatinok az emberek kis részében befolyásolhatják a májműködést. Ez a hatás a májenzimek normál értékénél magasabb szintjét a vérből kimutató egyszerű vizsgálattal azonosítható. Ez okból az orvos a Xeter Lisonorm KOMBI-kezelés elkezdése előtt és a kezelés ideje alatt általában elvégezteti ezt a vizsgálatot (májfunkciós próbát).

Amíg a beteg ezt a gyógyszert szedi, orvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani, amennyiben cukorbeteg, vagy fennáll a cukorbetegség kialakulásának kockázata. Valószínűleg fennáll a cukorbetegség kialakulásának kockázata annál, akinek vérében magas a cukor- és a zsírszint, ha túlsúlyos és magas vérnyomása van.

Gyermekek és serdülők

A Xeter Lisonorm KOMBI alkalmazása 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Xeter Lisonorm KOMBI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kálium-megtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, amilorid, triamteren – folyadék-visszatartást csökkentő szerek) és kálium-tartalmú sópótlók vagy táplálék-kiegészítők a Xeter Lisonorm KOMBI-val együtt csak gondos orvosi felügyelettel szedhetők.

Különleges körülmények szükségesek, ha a Xeter Lisonorm KOMBI a következő gyógyszerekkel szedik együtt:

- vízhajtók (folyadék-visszatartást csökkentő szerek),
- más vérnyomáscsökkentők (antihipertenzívumok),
- szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek (béta-blokkolók, mint az atenolol és a propranolol; nitrátok, verapamil, diltiazem),
- nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), pl. acetilszalicilsav (ízületi gyulladás, izomfájdalom, fejfájás, gyulladás, láz csillapítására használatos),
- lítium, triciklikus antidepresszánsok, antipszichotikumok (mentális zavarok kezelésére használatos szerek),
- inzulin és orális antidiabetikumok (cukorbetegség miatt alkalmazott gyógyszerek),
- a vegetatív idegrendszer működését serkentő szerek (szimpatomimetikumok), pl. efedrin, fenilefrin, xilometazolin és szalbutamol (orrduugulás, köhögés, megfázás és asztma kezelésére),
- immunszuppresszív szerek [átültetett szervek kilökődésének megelőzésére (például kortikoszteroidok, citotoxikus szerek és antimetabolitok)],
- allopurinol (köszvény kezelésére használatos gyógyszer),
- prokainamid (szívritmuszavarok kezelésére adott gyógyszer),
- heparin (véralkodás-gátló),
- warfarin (vagy bármely más véralkodás-gátló szer; egyidejűleg szedve a véralkodás-gátló hatás fokozódhat),

- szimvasztatin (a vér koleszterin és egyéb zsírszintjét csökkentő szer),
- narkotikumok, morfin és rokon szerek (súlyos fájdalom csillapítására),
- daganatellenes gyógyszerek,
- érzéstelenítők (sebészeti, ill. egyes fogászati beavatkozások során használatos szerek).
Figyelmeztesse az orvost vagy a fogorvost, aki Xeter Lisonorm KOMBI tablettát szed, mielőtt helyi vagy általános érzéstelenítő szert kapna, mert fennáll a hirtelen, átmeneti vérnyomáscsökkenés kockázata,
- görcsgátlók (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) – epilepszia kezelésére használatos szerek,
- gyógyszerek baktérium- (rifampicin, klaritromicin) vagy gombafertőzések kezelésére (itraconazol),
- közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítmények,
- aranyosók (mint a nátrium-aurotiomalát), különösen intravénásan adagolva (reumatoid artritisz tüneti kezelésére szolgál),
- dantrolén (vázizomlazító, melyet műtétek során alkalmazott altató szerek okozta magas testhőmérséklet (malignus hipertermia) kezelésére alkalmaznak),
- ciklosporin (pl. szervátültetés után alkalmazott készítmény; egyidejű alkalmazás esetén a rozuvasztatin vérszintjét megemeli),
- fibrátok, mint a gemfibrozil és a fenofibrát (koleszterinszint-csökkentő készítmények, egyidejű alkalmazás esetén a rozuvasztatin vérszintjét megemelik), vagy bármely más koleszterinszint-csökkentő készítmény (pl. ezetimib),
- emésztési zavarokat enyhítő készítmények (pl. gyomorsavat semlegesítő szerek; egyidejű alkalmazás esetén a rozuvasztatin vérszintjét csökkentik),
- eritromicin (antibiotikum; egyidejű alkalmazás esetén a rozuvasztatin vérszintjét csökkenti),
- fogamzásgátló tabletták (szedése esetén a tablettából felszabaduló hormonok szintje megemelkedik)
- hormonpótló kezelés (a hormonszint a vérben megemelkedik),
- ritonavir kombinációja atazanavirrel, lopinavirrel és/vagy tipranavirrel (HIV fertőzött betegek kezelésére szolgáló vírusellenes szerek; a rozuvasztatin vérszintjét megemelik).

A Xeter Lisonorm KOMBI egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Xeter Lisonorm KOMBI étellel vagy anélkül egyaránt bevehető, azonban az alkoholfogyasztás kerülendő a kezelés ideje alatt.

A Xeter Lisonorm KOMBI szedése során nem szabad grépfrútot vagy grépfrútból készült italt fogyasztani. A grépfrút és a grépfrútlé fogyasztása után megemelkedhet a vérben a hatóanyag szintje, ami előre nem láthatóan fokozhatja a Xeter Lisonorm KOMBI vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Nem szedheti a Xeter Lisonorm KOMBI-t, aki terhes vagy szoptat. Aki a Xeter Lisonorm KOMBI szedésének ideje alatt esik teherbe, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa orvosát. A nőknek óvakodniuk kell a terhességtől a Xeter Lisonorm KOMBI szedésének ideje alatt, ennek érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Aki gépjárművet vezet vagy gépet kezel, illetve egyéb figyelmet igénylő tevékenységet végez, előtte győződjön meg arról, hogy a Xeter Lisonorm KOMBI hogyan hat rá.

A Xeter Lisonorm KOMBI befolyásolhatja a biztonságos gépjárművezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeket (különösen a gyógyszeres kezelés kezdetén).

Ritkán beszámoltak szédülésről a kezelés során. Aki szédül, kérje orvosa tanácsát, mielőtt gépjárművezetésre vagy gépek kezelésére vállalkozna.

Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet, aki azt észleli, hogy a Xeter Lisonorm KOMBI negatívan befolyásolja képességeit.

A Xeter filmtabletta laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett, hogy bizonyos cukrokra (laktóz vagy tejcukor) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Xeter Lisonorm KOMBI-t.

Hogyan kell szedni a Xeter Lisonorm KOMBI-t?

A Xeter Lisonorm KOMBI nem ajánlott kezdeti terápiára.

Amennyiben a kombináció valamely hatóanyagának dózismódosítása válik szükségessé bármilyen ok fellépése (pl. újonnan diagnosztizált társbetegség, gyógyszerkölsönhatás, stb.) esetén, a kezelőorvosa át fogja állítani a beteg kezelését az egyes hatóanyagokat tartalmazó külön-külön történő gyógyszeres kezelésre az optimális adag beállításának idejére.

A készítmény ajánlott adagja egy Xeter filmtabletta és egy Lisonorm tablettá naponta.

A Xeter Lisonorm KOMBI alkalmazása 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem ajánlott a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

A *májbetegség* befolyásolhatja az amlodipin vérben mért szintjét. Ilyen esetben kezelőorvosa gyakoribb ellenőrzést fog javasolni a betegnek.

Vesebetegek: a Xeter Lisonorm KOMBI-val történő kezelés alatt rendszeres vesefunkció-, kálium- és nátrium szérumszint követésre van szükség. A veseműködés romlása esetén a Xeter Lisonorm KOMBI adását fel kell függeszteni és helyette a kezelést az egyes összetevők módosításával kell folytatni.

Az alkalmazás módja

A Xeter Lisonorm KOMBI étkezéskor, vagy attól függetlenül is bevehető. A tablettá és a filmtabletta együtt is bevehető. A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Célszerű naponta azonos időben bevennie a gyógyszert.

Rendszeres koleszterinszint-ellenőrzés

Fontos, hogy a beteg rendszeresen felkeresse orvosát a koleszterinszint ellenőrzése céljából. Ezáltal bizonyosodhatnak meg arról, hogy sikerült a megfelelő szintre csökkenteni és azon az értéken tartani a koleszterinszintjét.

Az orvosa dönthet úgy, hogy növeli a rozuvasztatin napi adagját.

Miért fontos folyamatosan szedni a Xeter Lisonorm KOMBI-t?

A Xeter Lisonorm KOMBI-t folyamatosan kell szedni – még akkor is, ha az már a megfelelő értékre csökkentette a koleszterinszintet –, mert a kezeléssel megelőzhető, hogy a koleszterinszint ismét emelkedjen.

Mit tegyen, aki előírnál több Xeter Lisonorm KOMBI-t vett be

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Ha kórházba kerül, vagy más betegség miatt szorul kezelésre, tájékoztassa az egészségügyi dolgozókat arról, hogy Xeter Lisonorm KOMBI-t szed.

A túladagolás valószínű eredményeként rendkívül nagymértékben lecsökkenhet a vérnyomás, amit gondosan ellenőrizni kell, és ha jellegzetes tünetek (pl. szédülés, fejfájás) lépnek fel, akkor hanyatt kell feküdni. Az orvos további intézkedéseket fog tenni.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Xeter Lisonorm KOMBI-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására, hogy ezáltal elkerülhesse a túladagolás kockázatát. Vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Xeter Lisonorm Kombi is okozhat mellékhatásokat, amelyek

azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az amlodipin és lizinopril kombinációval elvégzett klinikai vizsgálat során gyakran észlelt mellékhatások: fejfájás, köhögés, szédülés, szívdobogás-érzés (gyorsabb vagy rendszertelen szívverés), és viszketés.

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók léphetnek fel a Xeter Lisonorm KOMBI alkalmazása során. Azonnal abba kell hagyni a Xeter Lisonorm KOMBI szedését és orvoshoz kell fordulni, ha a következő *angioödémás* tünetek közül bármelyik jelentkezik:

- az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatával együtt járó vagy anélkül jelentkező nehézlégzés;
- az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, ami megnehezítheti a nyelést;
- erős bőrvizketés (a bőrből kiemelkedő kiütésekkel).

Úgyisntén hagyja abba a Xeter Lisonorm KOMBI szedését, és azonnal tájékoztassa orvosát az, aki bármilyen szokatlan, izombántalmat vagy izomfájdalmat érez, és ezek hosszabb ideig fennállnak. Más koleszterinszint-csökkentő készítményekhez (sztatinokhoz) hasonlóan rendkívül kevés betegen jelentkeztek a rozuvasztatin kellemetlen izomhatásai, s ezek ritkán súlyosbodtak annyira, hogy életveszélyes izomkárosodást (ún. rhabdomyolízist) idéztek elő.

További, vagy a rozuvasztatin, a lizinopril vagy az amlodipin (a három hatóanyag) önmagában való alkalmazása során bejelentett mellékhatások, melyek a Xeter Lisonorm KOMBI szedése során is előfordulhatnak

Rozuvasztatin

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás, szédülés,
- hasi fájdalom, székrekedés, hányinger,
- izomfájdalom,
- gyengeség,
- cukorbetegség. A cukorbetegségnek nagyobb a valószínűsége, amennyiben a vérben magas a cukor- és a zsírszint, s annál, aki túlsúlyos és magas vérnyomása van.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrkütiítés, viszketés és csalánkiütés,
- a vizelet fehérjetartalmának növekedése – ez általában magától normalizálódik anélkül, hogy abba kellene hagyni a rozuvasztatin szedését.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos allergiás reakció – jelei közé tartozik az arc, az ajkak, a nyelv és / vagy a torok duzzanata, a nyelési és légzési nehézség, súlyos bőrvizketéssel (a bőrből kiemelkedő duzzanat megjelenésével),
- izombántalom, izomfájdalom, izomkárosodás,

- fokozatosan erősödő felhasi, övszerű fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- a májenzimek vérszintjének emelkedése,
- a vérlemezék számának csökkenése, ami véraláfutást/vérzést okozhat.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bőr és a szemfehérje sárgára elszíneződése (sárgaság), májgyulladás (hepatitisz),
- nyomokban vér előfordulása a vizeletben,
- a végtagok idegeinek károsodása (pl. zsibbadás), emlékezetkiesés,
- ízületi fájdalom,
- férfiaknál az emlők megnagyobbodása.

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

- depresszió,
- alvászavarok, mint pl. álmatlanság, rémálmok,
- légszomj, köhögés,
- hasmenés,
- Stevens-Johnson szindróma (a száj és a szem környékén, valamint a nemi szerveken jelentkező súlyos hólyagos bőrelváltozások),
- vizenyős duzzanat (ödéma),
- szexuális zavarok.
- légzéssel kapcsolatos panaszok, mint pl. tartósan fennálló köhögés és/vagy légszomj, vagy láz.
- az idegek, inak károsodása, tartós izomgyengeség.

Lizinopril

Gyakori mellékhatások:

- fejfájás, szédülés,
- bizonytalanság-érzés – különösen hirtelen felálláskor (vérnyomásesés),
- hasmenés, hányás,
- nem szűnő, száraz köhögés,
- veseműködési zavar.

Nem gyakori mellékhatások:

- hangulati változások, alvászavarok,
- agyi érkatasztrófa (sztrók), a kéz- vagy lábujjak színének megváltozása (halványkékre majd vöröstre) és/vagy zsibbadása (Raynaud-jelenség),
- az ízérzés megváltozása, forgó jellegű szédülés, érzészavar (bizsergés, viszketés, égő érzés),
- fáradtságérzés, gyengeség,
- szapora szívverés (tahikardia), szívdobogásérzés (palpitáció), szívroham (miokardiális infarktus),
- orrnálkahártya-gyulladás,

- hányinger, hasi fájdalom, emésztési zavar,
- impotencia,
- laboratóriumi eltérések (vese- és májfunkció romlás, a vér kálium szintjének emelkedése),
- bőrkiütés, viszketés.

Ritka mellékhatások:

- angioödéma (az ajkak, az arc és a nyak, és olykor a lábak és a kezek hirtelen duzzanatával járó túlérzékenységi reakció – fekete bőrűek esetén gyakoribb az angioödéma, mint a nem fekete bőrű betegeknél),
- hajhullás, pikkelysömör, csalánkiütés,
- zavartság,
- az antidiuretikus hormon, mely a vizelet mennyiségét szabályozza, nem megfelelő kiválasztódása,
- heveny veseproblémák, veseelégtelenség,
- szájszárazság,
- emlőnagyobbodás férfiaknál,
- a vércép romlása: hemoglobin és hematokrit érték csökkenése. A vér epefesték (bilirubin) tartalmának növekedése, nátrium szintjének csökkenése.

Nagyon ritka mellékhatások:

- vércukorszint-csökkenés (hipoglikémia),
- orrmelléküreg-gyulladás, légúti sípolás, tüdőgyulladás,
- a bőr és/vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), májgyulladás, májelégtelenség,
- súlyos bőrbetegségek (vörösség, hólyagképződés és hámlás tüneteivel), verejtékezés,
- a vizelet mennyiségének jelentős csökkenése (vagy vizelet hiánya),
- bélödéma, mely étkezés után erősödő hasi fájdalommal, görcsökkel, hányingerrel, hányással jelentkezhet. Hasnyálmirigy-gyulladás,
- a vércép romlása: vörösvértestszám csökkenés (anémia), vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia), fehérvérsejtszám-csökkenés (neutropénia, leukopénia, agranulocitózis), a csontvelő csökkent működése. Mindez elhúzódó vérzést, fáradtságot, gyengeséget eredményezhet. Nagyobb eséllyel alakulhatnak ki fertőzések. Nyirokcsomó-betegség,
- autoimmun betegség (melynek során a szervezet saját maga ellen fordul).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:

- ájulás.
- depressziós tünetek.

Amlodipin

Gyakori mellékhatások:

- fejfájás, aluszékonyság, szédülés (különösen a kezelés kezdetén),

- vizenyő, bokaduzzanat, fáradtságérzés,
- hasi fájdalom, hányinger,
- szívdobogásérzés,
- kipirulás.

Nem gyakori mellékhatások:

- bőrkiütés, bőrviszketés, hajhullás, vörös foltok a bőrön, bőr elszíneződése, fokozott verejtékezés,
- emésztési zavar, hányás, bélműködési zavarok (hasmenés és székrekedés), szájszárazság,
- izomgörcsök, izom- vagy ízületi fájdalom, hátfájás, mellkasi fájdalom,
- hangulati változások (beleértve a szorongást), depresszió, álmatlanság,
- remegés, ájulás, ízérzészavar, érzéscsökkenés, érzészavar (zsibbadás vagy bizsergő érzés),
- látászavarok, beleértve a kettős látást,
- fülzúgás,
- alacsony vérnyomás,
- nehézlégzés, orrnyálkahártya-gyulladás,
- gyakori, ill. éjszakai vizeletürítési inger, vizeletürítési zavar,
- fájdalom, rossz közérzet, gyengeség,
- emlőnagyobbodás férfiaknál, impotencia,
- testtömeg-növekedés vagy -csökkenés.

Ritka mellékhatás: zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások:

- allergiás reakciók,
- a májfunkciós vizsgálat kóros eltérése, májgyulladás (hepatitisz), a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság),
- hasnyálmirigy-, gyomornyálkahártya-gyulladás, a fogíny duzzanata,
- a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése,
- vércukorszint-emelkedés (hiperglikémia),
- szívroham (miokardiális infarktus), szabálytalan szívverés (aritmia),
- köhögés,
- súlyos bőrreakciók (bőrkiütés, a bőr pikkelyesedése vagy hámlása, súlyos allergiás reakciók lázzal, vörös foltok, ízületi fájdalmak és/vagy szempanaszok (Stevens-Johnson szindróma), az ajkak, a szeme és a nemi szervek feldagadása (Quincke-ödéma), csalánkiütés, fényérzékenység,
- fokozott izomtónus, perifériás neuropátia (idegrendszeri rendellenesség gyengeséggel, bizsergő érzéssel),
- érgyulladás.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Xeter Lisonorm KOMBI
10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/10 mg tablettá
Nyilvános értékelő jelentés

Hogyan kell a Xeter Lisonorm KOMBI-t tárolni?

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Xeter Lisonorm Kombi

(Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá,
Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá,
Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá,
Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá,
Xeter 10 mg filmtabletta és Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá,
Xeter 20 mg filmtabletta és Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá)

**forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza.
Az eljárás 2015. május 13-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat
lásd a “Módosítások” modulban.**

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8(3) pontja és az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés, valamint 1. számú melléklete 2. része 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be (ún. vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelem).

A kérelem kombinált csomagolású készítményekre vonatkozik, amelyekben két, különböző hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket csomagoltak össze:

- a rozuvasztatint tartalmazó gyógyszerek a Xeter 10 mg filmtabletta és a Xeter 20 mg filmtabletta,
- a lizinopril és amlodipint fix kombinációban tartalmazó gyógyszerek a Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá, a Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá és a Lisonorm Forte 20 mg/10 mg tablettá.

A kérelem szakmailag a két termék dokumentációjára, együttes orvosi rendelési adatokra, beavatkozással nem járó vizsgálati adatokra és irodalmi összefoglalóra támaszkodik.

A Xeter Lisonorm Kombi indikációja: azoknak a felnőtt betegeknek javasolt szubsztitúciós kezelésként, akiknek az állapota megfelelő egyensúlyban tartható a kombinációs készítményével megegyező dózisszinten egyidejűleg adott lizinoprillel és amlodipinnel az esszenciális hypertonia, valamint rozuvasztatinnal az alábbi állapotok valamelyikének kezelésére:

- primaer hypercholesterinaemia (IIa típus, kivéve a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiát), illetve kevert dyslipidaemia (IIb típus), amikor a diétára és az egyéb, nem gyógyszeres kezelésre (mozgásterápia, súlycsökkentés) nem alakul ki megfelelő válasreakció.
- homozigóta familiáris hypercholesterinaemia esetén, a diéta és az egyéb lipidszint-csökkentő terápia (pl. LDL-aferezis) kiegészítéseként vagy abban az esetben, ha e kezelések nem alkalmazhatók a betegnél.
- major cardiovascularis események megelőzésére, olyan betegeknél, akiknél az első cardiovascularis esemény kialakulásának nagy a kockázata (lásd 5.1 pont), kiegészítésként más rizikófaktorok javításához.

A Xeter Lisonorm KOMBI nem ajánlott kezdeti terápiára. Dózisát az egyes összetevők dózistitrálásával kell meghatározni a rozuvasztatin és a lizinopril/amlodipin adagolása és alkalmazása alapján.

A Xeter Lisonorm KOMBI csak olyan betegek számára javasolt, akiknél a rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin dózisának titrálása során az optimális fenntartó adagot a rozuvasztatin esetében 10 mg-ra/20 mg-ra, a lizinopril/amlodipin esetében 10 mg-ra/20 mg-ra és 10 mg-ra/5 mg-ra állították be.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Xeter Lisonorm Kombi gyógyszerkészítmények két-két, korábban forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény különböző hatásereőségű csomagolási egységeit tartalmazzák ugyanabban a dobozban. Így rozuvasztatin kalciumot (Xeter filmtabletta), lizinopril dihidrátot és amlodipin bezilátot (Lisonorm tablettá).

Az említett, már forgalomban lévő készítmények külön-külön való engedélyezésére referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűség alapján került sor. A referens készítmény a rozuvasztatin kalcium esetében a Crestor 40 mg filmtabletta (Astra Zeneca Ltd), az amlodipin bezilát hatóanyag esetében a Norvasc 5 mg és 10 mg tablettá (Pfizer), a lizinopril dihidrát esetében a Prinivil 10 mg és 20 mg tablettá (Merck) volt.

A hármas kombinációra vonatkozó kérelem alátámasztására a szakirodalmi és az együttes orvosi rendelésre vonatkozó adatokon kívül a három hatóanyag kombinációjával végzett, beavatkozással nem járó vizsgálatból származó adatokat is benyújtottak.

II.2 Hatóanyagok

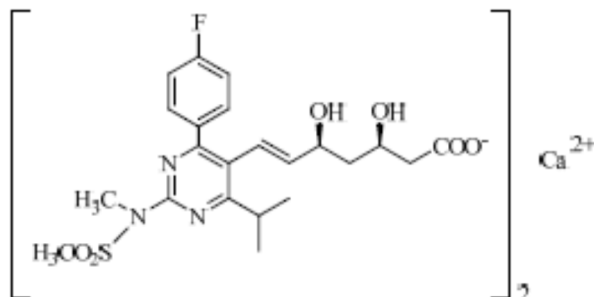
II.2.1 Rozuvasztatin kalcium

A rozuvasztatin kalcium 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): rozuvasztatin kalcium

Kémiai név: (3R,5S)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxil-6(E)-heptánsav kalcium só (2:1)

Szerkezet:



A rozuvasztatin kalcium csaknem fehér vagy enyhén sárga színű por, N,N-dimetil-formamidban, acetonban és acetonitrilben oldódik, vízben gyakorlatilag oldhatatlan. A molekula két kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag az (R,S)-izomer. A rozuvasztatin kalcium polimorfiára hajlamos, a gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A kérelem benyújtásakor a hatóanyag még nem volt hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur., 2015. áprilistól hivatalos), ezért a kérelem benyújtása előtt a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosítás, kalciumtartalom, enantiomer-tisztaság, víztartalom, optikai forgatás, nehézfémek, rokon vegyületek, hatóanyag-tartalom, maradékoldószerek, molibdén-tartalom, mikrobiológia, részecskeméret és polimorf forma.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur. 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.

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

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

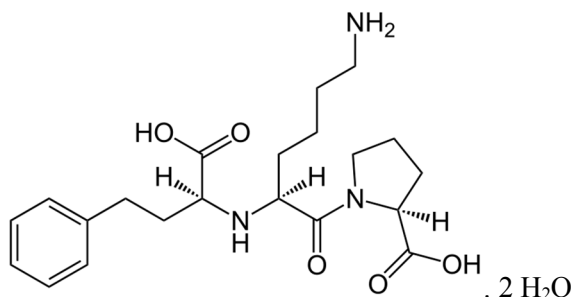
II.2.2 Lizinopril dihidrát

A lizinopril dihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): lizinopril dihidrát

Kémiai név: N^2 -[(1*S*)-1-karboxi-3-fenilpropil]-L-lizil-L-prolin

Szerkezet:



A hatóanyag fehér, kristályos por. Vízen oldódik, metanolban részlegesen oldódik, acetonnal és etanolban oldhatatlan. A molekula két kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag az (S,S)-izomer.

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 az újravizsgálati időre, valamint a gyártás utolsó lépésében alkalmazott vízre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldékonysága miatt a részecskeméret-eloszlásra és a porsűrűségre 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 referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

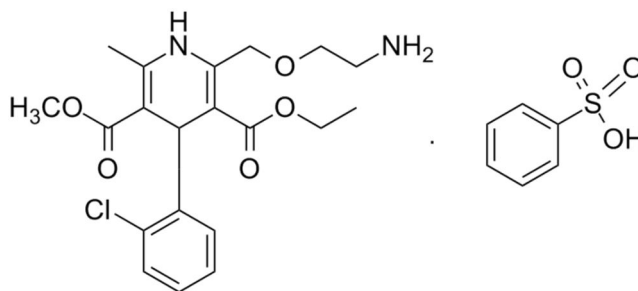
II.3 Amlodipin bezilát

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

Nemzetközi szabadnév (INN): amlodipin bezilát

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

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér por. Vízben és izopropanolban enyhén oldódik, etanolban részlegesen oldódik, metanolban jól oldódik. Az amlodipin bezilátnak egy kiralitás-centruma van, a hatóanyag racém.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az 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 hatóanyag csekély oldékonysága miatt a részecskeméret-eloszlásra és a porsűrűségre 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 referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/referencia készítményekhez alapvetően hasonló készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak.

A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák:

Xeter filmtabletta:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (12), magnézium-hidroxid, magnézium-sztearát, kroszpovidon (A típus);
- filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum tartalmaz.

Lisonorm tablettá: magnézium-sztearát, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), mikrokristályos cellulóz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék(ek) mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A készítmények külleme:

- Xeter 10 mg filmtabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, 7 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán "C34" mélynyomású jelöléssel ellátva.
- Xeter 20 mg filmtabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, 9 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán "C35" mélynyomású jelöléssel ellátva.

- Lisonorm 10 mg/5 mg tablettá: Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 8 mm átmérőjű, lapos felületű, metszett élű tablettá, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán „A+L” mélynyomású jelöléssel ellátva. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.
- Lisonorm 20 mg/5 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, 11 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán mélynyomású „CF2” jelöléssel ellátva, másik oldalán jelölés nélkül.
- Lisonorm 20 mg/10 mg tablettá: fehér vagy csaknem fehér, kerek, kb. 11 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán mélynyomású „CF3” jelöléssel ellátva, másik oldalán jelölés nélkül.

Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens termékekkel 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 készítmények minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmények analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatokban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A készítmények csomagolása:

- Xeter 10 mg vagy 20 mg filmtabletta: 30 db filmtabletta OPA/Al/PVC//Al buborékcsoomagolásban;
- Lisonorm 10mg/5mg, 20mg/5mg vagy 20mg/10mg tablettá: 30 db tablettá, fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC//Al buborékcsoomagolásban,

egy – egy buborékcsoomagolás dobozban.

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

A gyógyszerkészítmények stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják az összecsomagolt készítményekre vonatkozó lejáratit időt és tárolási körülményeket.

Az Xeter Lisonorm KOMBI termékek alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Xeter Lisonorm KOMBI
10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/10 mg tablettá
Nyilvános értékelő jelentés

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Xeter Lisonorm KOMBI készítmények minősége megfelel az érvényes hatásági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A Xeter Lisonorm KOMBI állandó dózisú kombinációként tartalmazza a rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin hatóanyagokat.

A rozuvasztatin, lizinopril és amlodipin kombinációval nem végeztek nem-klinikai vizsgálatot.

Mindhárom hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, a hatóanyagok számos monokomponensű készítményben és kombinációban is hosszú idő óta forgalomban vannak.

További nem-klinikai jellegű vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A hatóanyagokkal kapcsolatos ismereteket a benyújtott összefoglaló részletesen tartalmazza. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

III.2 Farmakológia

A *rozuvasztatin* a HMG CoA-reduktáz szelektív és kompetitív gátlója. Ez az enzim a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A mevalonáttá, a koleszterin egyik előanyagává történő átalakulásának sebesség-meghatározó lépését katalizálja. A rozuvasztatin hatását elsősorban a májban, a koleszterinszint-csökkentés célszervében fejti ki. A májban megnöveli a sejtek felszínén található LDL-receptorok számát, fokozva így az LDL-koleszterin felvételét és katabolizmusát, továbbá gátolja a VLDL-koleszterin májban történő szintézisét. A rozuvasztatin ily módon csökkenti az össz-VLDL és -LDL mennyiségét. Csökkenti a megemelkedett LDL-koleszterin (LDL-C)-, összkoleszterin (összC)- és trigliceridszintet, valamint emeli a HDL-koleszterin (HDL-C) szintjét. Csökkenti továbbá az ApoB-, a nem-HDL-C-, a VLDL-koleszterin (VLDL-C)- és a VLDL-triglicerid VLDL-TG szinteket, és emeli az ApoA-I-szintet. A rozuvasztatin szintén csökkenti az LDL-C/HDL-C, az össz-C/HDL-C, a nem-HDL-C/HDL-C és az ApoB/ApoA I hányadost.

A *lizinopril* egy peptidil-dipeptidáz inhibitor. Azt az angiotenzin-konvertáló-enzimet (ACE) gátolja, amely katalizálja az angiotenzin I átalakulását a vasoconstrictor peptid angiotenzin II-vé. Az angiotenzin II a mellékvesekéreg aldosteron szekrécióját is serkenti. Az ACE-gátlás csökkenti az angiotenzin II koncentrációját, aminek eredménye a csökkent vasopressor aktivitás és ugyancsak csökkent aldosteron szekréció. Ez utóbbi csökkenése emelkedett szérum káliumkoncentrációt eredményezhet. Ugyan a lizinopril vérnyomáscsökkentő hatását vélhetően főként a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer működésének felfüggesztésén keresztül éri el, ennek ellenére az alacsony reninszint miatti hypertóniában is antihypertensív hatásának bizonyult. Az ACE azonos a bradikinint lebontó kinináz II enzimmel. Nem derült még fény arra,

hogyan a potens vasodilatator peptid, a bradikinin emelkedett szintje szerepet játszik-e a lizinopril terápiás hatásában.

Az *amlodipin* a dihidropiridinek csoportjába tartozó kalciumion-beáramlást gátló (ún. lassú kalciumcsatorna-blokkoló) és gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Vérnyomáscsökkentő hatását az erek simaizomzatának direkt relaxálása révén fejt ki.

III.3 Farmakokinetika

Per os adagolást követően néhány óra múlva alakul ki a *rozuvasztatin* maximális plazmakoncentrációja. A rozuvasztatint nagymértékben a máj veszi fel, ami a koleszterin-szintézis és az LDL-koleszterin-ürülés elsődleges színtere. A rozuvasztatin körülbelül 90%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az albuminhoz.

A rozuvasztatin kismértékű metabolizmuson megy keresztül. Emberi májsejteken végzett *in vitro* metabolit vizsgálatok szerint a rozuvasztatin a citokróm-P450-en alapuló metabolizmus gyenge szubsztrátja. A folyamatban főleg a CYP2C9 izoenzim játszott szerepet, míg a 2C19, 3A4 és 2D6 izoenzimek kevésbé. Legfőképpen N-dezmetil- és lakton-metabolitok képződnek. Az N-dezmetil metabolit megközelítőleg 50%-kal kevésbé aktív, mint a rozuvasztatin, a lakton metabolit pedig klinikai szempontból inaktív.

Az alkalmazott rozuvasztatin adag körülbelül 90%-a választódik ki változatlan formában a székletben (felszívódott és fel nem szívódott hatóanyag), a fennmaradó rész pedig a vizelettel távozik. Hasonlóan egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokhoz, az OATP C membrán transzporter részt vesz a rozuvasztatin májba történő felvételében. Ez a transzporter fontos szerepet játszik a rozuvasztatin eliminációjában.

A *lizinopril* orálisan aktív, szulfhidril-csoportot nem tartalmazó ACE-gátló. *Per os* alkalmazása után a maximális plazmakoncentrációt néhány óra múlva éri el. Felszívódását a táplálék nem befolyásolja.

A lizinopril nem kötődik a keringő ACE-en kívül más szérumfehérjéhez. Patkányokon végzett kísérletek alapján a lizinopril csak kismértékben jut át a vér-agy gáton.

A lizinopril nem metabolizálódik, és változatlan formában a vizelettel ürül.

Per os adását követően az *amlodipin* jól felszívódik, a plazma csúcskoncentrációk a bevétel után néhány órán belül alakulnak ki. Az amlodipin biohasznosulásának értékét az étkezés nem befolyásolja. *In vitro* vizsgálatok szerint a keringő amlodipin kb. 97,5%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A májban nagymértékben metabolizálódik inaktív metabolitokká. A metabolitok nagyobb része a vizelettel választódik ki.

III.4 Toxikológia

Rozuvasztatin: a hagyományos - farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási - vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hERG re (human Ether à go go Related Gene) kifejtett hatást vizsgáló specifikus tesztek nem értékelték. A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban nem tapasztalták, állatkísérletekben viszont igen, a klinikaihoz hasonló expozíciós szintek mellett: egerekben és patkányokban, ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban, valószínűleg a rozuvasztatin farmakológiai hatásának tulajdonítható patológiás szöveti elváltozásokat a májban; kisebb mértékben kutyákban az epehólyag érintettségét figyelték meg. Majmokban azonban hasonlót nem tapasztaltak. Továbbá nagyobb dózisok mellett, majmokban és kutyákban a herékre kifejtett toxikus hatást tapasztaltak. Patkányokban a reprodukív toxicitás egyértelműen megmutatkozott az egy alomban született utódok csökkent számában, a kisebb születési súlyokban, valamint az életképesség csökkenésében. Ezt a hatást az anyaállatra nézve toxikus dózisok mellett figyelték meg, amikor is a szisztémás expozíciók a terápiás expozíciós szintet többszörösen meghaladták.

Lizinopril: a hagyományos – általános farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ACE-gátlókról, mint gyógyszerhatástani csoportról kimutatták, hogy a magzati fejlődés késői szakaszában magzati halált és magzati fejlődési rendellenességeket okoz, különösen a koponya esetében. Magzati károsodásként, az intrauterin növekedés csökkenéséről és a ductus arteriosus záródásának az elmaradásáról is beszámoltak. Ezek a fejlődési rendellenességek valószínűleg részben az ACE-gátlók közvetlenül a magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett hatásának, részben pedig az anyai hypotensio következtében csökkenő magzati-placentalis véráramlás során jelentkező ischaemiának és a csökkenő oxigén/tápanyag ellátásnak a következményei.

Az *amlodipin*re vonatkozó, patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok a születés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/ testtömeg-kilogrammmra vonatkoztatva.

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, ill. 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számolt koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese a mg/m² alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, azonban a patkányoknál nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisú (mely mg/m² alapon számolva a maximálisan javasolt 10 mg-os humán dózis többszöröse) amlodipinnel kezelt patkányokon (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) termékenységre gyakorolt hatás nem volt. Egy másik patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/ttkg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/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 megbeszélése

A készítmény az adott három hatóanyag kombinációjára beállított betegek szubsztitúciós kezelésére szolgál. A hatóanyagok nem-klinikai sajátságai jól ismertek, további vizsgálatokra nincs szükség. A benyújtott irodalmi adatok megfelelőek.

A Xeter Lisonorm KOMBI készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin farmakodinámiája, farmakokinetikája és toxikológiája jól ismert. A klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

A kérelem alátámasztására a szakirodalmi és az együttes orvosi rendelésre vonatkozó adatokon kívül a három hatóanyag kombinációjával végzett, beavatkozással nem járó vizsgálatból származó adatokat is benyújtották.

IV.2 Farmakinetika

Rozuvasztatin

Per os adagolást követően megközelítőleg 5 óra múlva alakul ki a rozuvasztatin maximális plazmakoncentrációja. Az abszolút biohasznosulás értéke megközelítőleg 20%.

A rozuvasztatint nagymértékben a máj veszi fel, ami a koleszterin-szintézis és az LDL-koleszterin-ürülés elsődleges színtere. A rozuvasztatin megoszlási térfogata megközelítőleg 134 l. A rozuvasztatin körülbelül 90%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az albuminhoz.

A rozuvasztatin kismértékű metabolizmuson megy keresztül (körülbelül 10%). A rozuvasztatin a citokróm-P450-en alapuló metabolizmus gyenge szubsztrátja. A folyamatban főleg a CYP2C9 izoenzim játszott szerepet, míg a 2C19, 3A4 és 2D6 izoenzimek kevésbé. Legfőképpen N-dezmetil- és lakton-metabolitok képződnek.

Az N-dezmetil metabolit megközelítőleg 50%-kal kevésbé aktív, mint a rozuvasztatin, a lakton metabolit pedig klinikai szempontból inaktív. A keringésben lévő HMG-CoA-reduktáz-inhibitor aktivitása több mint 90%-ban a rozuvasztatinnak tulajdonítható.

Az alkalmazott rozuvasztatin adag körülbelül 90%-a választódik ki változatlan formában a székletben (felszívódott és fel nem szívódott hatóanyag), a fennmaradó rész pedig a vizelettel távozik. A vizeletben megközelítőleg 5% választódik ki változatlan formában. A plazma eliminációs felezési idő megközelítőleg 19 óra. A rozuvasztatin elimináció felezési ideje magasabb dózis esetében sem növekszik.

A plazma-clearance mértani középértéke megközelítőleg 50 l/h (variációs koefficiens 21,7%). Hasonlóan egyéb HMG-CoA-reduktázgátlókhoz, az OATP C membrán transzporter részt vesz

a rozuvasztatin májba történő felvételében. Ez a transzporter fontos szerepet játszik a rozuvasztatin eliminációjában.

Farmakokinetikai vizsgálatok során az ázsiai (japán, kínai, filippínó, vietnámi és koreai) személyeknél kb. kétszeres medián AUC (plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület középértéke) és a C_{max} érték emelkedést tapasztaltak a kaukázusiakkal összehasonlításban. Az indiaiakban kb. 1,3-szoros medián AUC és C_{max} emelkedést tapasztaltak. Egy népességi farmakokinetikai analízis nem mutatott a szer farmakokinetikájában lényeges különbségeket a kaukázusi és a fekete bőrű népcsoportokat összevetve.

Súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance <30 ml/perc) a rozuvasztatin plazmakoncentrációja háromszor, az N-dezmetil metabolité kilencszer magasabb volt, mint az egészséges önkénteseké. Hemodialízis alatt álló betegekben a rozuvasztatin steady state plazmakoncentrációja kb. 50%-kal volt magasabb, mint az egészséges önkénteseké.

Lizinopril

A lizinopril orálisan aktív, szulfhidril-csoportot nem tartalmazó ACE-gátló.

Per os alkalmazás után a lizinopril a maximális plazmakoncentrációt kb. 7 óra múlva éri el, bár akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció maximuma némi késéssel volt megfigyelhető. A vizelettel kiürített mennyiség alapján a lizinopril felszívódásának átlagos mértéke kb. 25% a vizsgált 5-80 mg dózistartományban. Az egyéni értékek 6-60% között változhatnak. A lizinopril abszolút biohasznosulása kb. 16%-ra csökken szívelégtelenségben szenvedő betegekben. A lizinopril felszívódását a táplálék nem befolyásolja.

A lizinopril nem kötődik a keringő ACE-n kívül más szérumfehérjéhez.

A lizinopril nem metabolizálódik, és változatlan formában a vizelettel ürül. Többszöri adás után a lizinopril akkumulációs effektív felezési ideje 12,6 óra. Egészséges emberekben a lizinopril-clearance hozzávetőleg 50 ml/perc. A csökkenő szérumkoncentrációk elnyújtott terminális fázist eredményeznek, de ez nem okoz gyógyszer kumulációt. Ez a terminális fázis valószínűleg a szaturálható ACE-kötéseket mutatja, és nem arányos a beadott dózissal.

Cirrhotikus betegekben a rossz májfunkció következtében csökken a lizinopril abszorpciója (a vizeletkiválasztás alapján kalkulálva kb. 30%-kal), ugyanakkor a csökkent kiürülés eredményeként nő a lizinopril expozíció (közel 50%-kal) egészséges emberekéhez képest.

Kóros vesefunkció csökkenti a lizinopril eliminációját, mely a vesén keresztül ürül. Ennek a csökkenésnek csak akkor van klinikai jelentősége, ha a glomeruláris filtráció mértéke 30 ml/percnél kisebb. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) esetén az átlagos AUC csak 13%-kal emelkedett, míg súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance 5-30 ml/perc) esetén az AUC érték átlaga a normális 4,5-szeresére nőtt. A lizinopril dialízissel eltávolítható. 4 órás dialízis során a plazma lizinopril koncentrációja átlagosan 60%-kal csökken, a dialízis-clearance 40-55 ml/perc.

Idős betegeknek általában a csökkent vesefunkció miatt magasabb a lizinopril vérszintje és az AUC értéke (kb. 60%-kal nagyobb), mint a fiatalabb betegek ezen értékei.

Amlodipin

Terápiás adagok per os adását követően az amlodipin jól felszívódik, a plazma csúskoncentrációk a bevétel után 6-12 órán belül alakulnak ki. Az abszolút biohasznosulása 64-80%. Az amlodipin biohasznosulásának értékét az étkezés nem befolyásolja.

Eloszlási térfogata hozzávetőleg 21 l/ttkg.

A terminális felezési idő 35-50 óra, ez megfelel a napi egyszeri alkalmazásnak. Az amlodipin a májban nagymértékben metabolizálódik inaktív metabolitokká. Az amlodipin elsősorban a CYP3A4 enzimén keresztül metabolizálódik. A változatlan forma 10%-a, a metabolitok 60%-a a vizelettel választódik ki.

Májelégtelenségben szenvedő betegek esetében csökken az amlodipin-clearance, ami hosszabb felezési időt és körülbelül 40-60%-kal magasabb AUC-értéket eredményez.

Idős betegeknél az amlodipin-clearance valamelyest csökken, az AUC és az eliminációs felezési idő nő. Pangásos szívelégtelenségben az AUC és a felezési idő növekedése a vizsgált korosztálynak megfelelő volt.

IV.3 Farmakodinámia

Rozuvasztatin

A rozuvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív és kompetitív gátlója. Hatását elsősorban a májban, a koleszterinszint-csökkentés célszervében fejti ki. A májban megnöveli a sejtek felszínén található LDL-receptorok számát, fokozva így az LDL-koleszterin felvételt és katabolizmust, továbbá gátolja a VLDL-koleszterin májban történő szintézisét, így módon csökkenti az össz-VLDL és -LDL mennyiségét.

A rozuvasztatin etnikai hovatartozásra, nemre és korra való tekintet nélkül hatékony a hypertrigliceridaemiával vagy anélkül jelentkező hypercholesterinaemiában szenvedő felnőttek kezelésében. A rozuvasztatin szintén hatékony olyan speciális betegcsoportok kezelésében, mint a diabetesesek vagy a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedők.

Klinikai III. fázisú vizsgálatok összegzett adatai alapján a rozuvasztatin hatékonynak bizonyult a IIa és IIb típusú hypercholesterinaemiában szenvedő betegek (a kiindulási LDL-C átlagértéke megközelítőleg 4,8 mmol/l) többségének kezelésében, az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS, 1998) elfogadott irányelveiben megfogalmazott célérték elérésében. A 10 mg

rozuvasztatinnal kezelt betegek körülbelül 80%-ában az LDL-C-szint az EAS irányelvekben rögzített célértékre csökkent (<3 mmol/l).

Familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeken végzett nagy beteglétszámú dózishatás-tanulmányban 435 beteg kapott rozuvasztatint 20-80 mg dózisokban. Minden vizsgálati dózis a lipid értékek javulását, valamint a terápia célértékeihez való közelítését eredményezte. A napi 40 mg-os adag elérését követően (a terápia 12. hete) az LDL-C-szint 53%-kal csökkent. A betegek 33%-ában az LDL-C az EAS irányelvekben meghatározott célértékre csökkent (<3 mmol/l).

Egy nyílt dózishatás-tanulmányban 42 homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegnél értékelték a rozuvasztatin 20-40 mg-os adagjára adott válaszreakciót. A teljes beteglétszámban az LDL-C-szint csökkenésének átlaga 22% volt.

Korlátozott betegszámú klinikai vizsgálatokban, fenofibráttal együttadva a rozuvasztatin additív hatása a trigliceridszint csökkentésében, továbbá niacinnal együtt alkalmazva a HDL-C-szint emelésében.

A METEOR multicentrikus, kettősvak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatba 984 - 45 és 70 év közötti -, coronaria betegségre nézve alacsony rizikójú (Framingham kockázati besorolás szerint: <10% tíz éven belül), átlagosan 4,0 mmol/l LDL-C-szintű (154,5 mg/dl), de CIMT (Carotid Intima Media Thickness) méréssel igazoltan szubklinikai atherosclerosis betegségben szenvedő egyént randomizáltak napi egyszeri, 40 mg rozuvasztatin vagy placebo kezelésre 2 éves időtartamra. A rozuvasztatin szignifikáns mértékben lassította a carotis atherosclerosis progresszióját a placebohoz képest: a carotis arteria 12 vizsgált pontján mért maximális CIMT változás mértékének különbsége a rozuvasztatin illetve a placebo kezelésben részesülő betegekben -0,0145 mm/év (95% konfidencia intervallum -0,0196, -0,0093; p<0,0001) volt. A rozuvasztatint szedő csoportban az alapértéktől való eltérés -0,0014 mm/év (-12%/év [nem szignifikáns]) volt, míg a placebo csoportban szignifikáns, +0,0131 mm/év progressziót észleltek (1,12%/év [p<0,0001]). A CIMT csökkenés és a szív-és érrendszeri események kockázatának csökkenése közötti közvetlen összefüggés még nem bizonyított. A METEOR vizsgálatba bevont betegek coronaria betegség rizikója alacsony volt, és a vizsgált populáció nem egyezett a rozuvasztatin 40 mg terápia célcsoportjával. A 40 mg-os dózis csak a magas cardiovascularis kockázatú, súlyos hypercholesterinaemiás betegeknek javasolt.

A JUPITER vizsgálatban (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin) a rozuvasztatinnak a major atheroscleroticus

cardiovascularis események előfordulására kifejtett hatását vizsgálták 17802 férfin (≥ 50 év) és nőn (≥ 60 év).

A vizsgálatban résztvevőket randomizáltan beválasztották placebo (n=8901) vagy napi 20 mg rozuvasztatin (n=8901) terápiára, és átlag 2 éves időtartamig követték. Az LDL-C-szint a rozuvasztatin csoportban 45%-kal csökkent ($p < 0,001$) a placebo csoporthoz képest.

Egy post-hoc analízisben a magas kockázatú betegek alcsoportjában Framingham kockázati besorolás szerint $>20\%$ alapértékkel (1558 személy) szignifikáns csökkenés mutatkozott a cardiovascularis halál, a stroke és a myocardialis infarctus összetett végpontjában ($p=0,028$) a rozuvasztatin-kezelésben részesülőknél a placebohoz képest. Az abszolút kockázatsökkenés az események aránya/1000 beteg-évek kifejezve 8,8 volt. Az összhálózás nem változott ebben a magas kockázatú csoportban ($p=0,193$). Egy post-hoc analízisben a magas kockázatú betegek alcsoportjában (összesen 9302 személy) Framingham kockázati besorolás szerint $\geq 5\%$ alapértékkel (extrapolálva 65 év feletti személyek beleszámításához) szignifikáns csökkenés mutatkozott a cardiovascularis halál, a stroke és a myocardialis infarctus összetett végpontjában ($p=0,0003$) a rozuvasztatin-kezelésben részesülőknél a placebohoz képest. Az abszolút kockázatsökkenés az események arányában 5,1 volt /1000 beteg-évek. Az összhálózás nem változott ebben a magas kockázatú csoportban ($p=0,076$).

Lizinopril

A lizinopril egy peptidil-dipeptidáz inhibitor. Azt az angiotenzin-konvertáló-enzimet (ACE) gátolja, amely katalizálja az angiotenzin I átalakulását a vasoconstrictor peptid angiotenzin II-vé. Az angiotenzin II a mellékvesekéreg aldosteron szekrécióját is serkenti.

Egy kettős-vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban, amelynek során a lizinoprilt hasonlították össze egy kalciumcsatorna-blokkolóval, a résztvevő 335 hypertóniás, microalbuminúriával együtt fennálló incipiens nephropathiával kísért, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnek a naponta egyszer, 12 hónapon keresztül adott 10-20 mg közötti lizinopril dózis a szisztolés/diasztolés vérnyomást 13/10 Hgmm-rel, a vizeletbe történő albumin excretiós rátát pedig 40%-kal csökkentette. A hasonló arányú vérnyomáscsökkentést előidéző kalciumcsatorna-blokkolóval történő összehasonlítás során a lizinoprillel kezelt betegeknek a vizeletbe irányuló albuminkiválasztás szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenése volt tapasztalható, ami bizonyítja, hogy a lizinopril ACE-gátló hatása a vérnyomáscsökkentő hatáson felül a veseszövetekre gyakorolt közvetlen mechanizmuson keresztül csökkenti a microalbuminúriát.

A lizinopril-kezelés nem befolyásolja a glikémiás kontrollt, amit a glikozilált hemoglobinra (HbA1c) gyakorolt jelentős hatás hiánya is alátámaszt.

Amlodipin

Az amlodipin a dihydropiridinek csoportjába tartozó kalcium-ion beáramlást gátló (ún. lassú

kalcium-csatorna blokkoló) és gátolja a kalcium-ionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Vérnyomáscsökkentő hatását az erek simaizomzatának direkt relaxálása révén fejtí ki.

Hypertoniás betegekben a napi egyszeri adag klinikailag szignifikáns mértékben 24 órán át csökkenti a vérnyomást mind fekvő, mind álló helyzetben. A hatás lassan alakul ki, ezért akut hypotonia kialakulása az amlodipin alkalmazásakor nem jellemző.

Az amlodipin nem hozható összefüggésbe káros metabolikus hatásokkal vagy a plazmalipidek változásával, asthmában, diabetes mellitusban és köszvényben szenvedő betegeknek is adható.

Az „Antihypertenzív és lipidcsökkentő kezelés szerepe a szívroham megelőzésében” elnevezésű randomizált, kettős-vak, morbiditást-mortalitást elemző klinikai vizsgálatban enyhe-közepes fokú hypertoniában hasonlították össze az újabb gyógyszeres terápiás adagolási rendeket: 2,5-10 mg/nap amlodipin (kalciumcsatorna blokkoló) és/vagy 10-40 mg/nap lizinopril (ACE-gátló), mint az egyik lehetséges elsővonalbeli kezelést a hagyományos tiazid-típusú diuretikummal (12,5-25 mg/nap klórtalidon) végzett kezeléssel.

Összesen 33357 számú 55 éves vagy idősebb hypertoniás beteget randomizáltak a vizsgálatban és átlagosan 4,9 évig követték őket. A betegeknek legalább még egy (coronaria-betegsége hajlamosító) kockázati állapota vagy rizikófaktora volt: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (a beválasztást megelőzően fél évnél korábbi) vagy egyéb más dokumentált atheroscleroticus cardiovascularis betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabetes mellitus (36,1%); HDL-C-szint < 35 mg/dl (11,6%), EKG-val vagy kardiális UH-gal diagnosztizált balkamrai hypertrophia (20,9%), ill. dohányzás (21,9%).

Az elsődleges végpont a halálos kimenetelű coronaria-betegség vagy nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus események száma által alkotott összetett végpont volt. Az elsődleges végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség az amlodipin alapú, ill. a klórtalidon alapú kezelés között: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. A másodlagos végpontok közül a szívelégtelenség (része az összetett cardiovascularis végpontnak) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban a klórtalidon csoporthoz hasonlítva (10,2% szemben 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nem volt szignifikáns különbség továbbá a bármilyen eredetű mortalitás tekintetében sem az amlodipin, ill. a klórtalidon alapú kezelés között. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

IV.4 Klinikai hatásosság

Mindhárom hatóanyag klinikai hatásossága az eredeti készítmények fejlesztése során bebizonyosodott.

A Xeter Lisonorm KOMBI nem ajánlott kezdeti terápiára.

A Xeter Lisonorm KOMBI dózisát az egyes összetevők dózistitrálásával kell meghatározni a rozuvasztatin és a lizinopril/amlodipin adagolása és alkalmazása alapján.

A Xeter Lisonorm KOMBI csak olyan betegek számára javasolt, akiknél a rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin dózisának titrálása során az optimális fenntartó adagot a rozuvasztatin esetében 10 mg-ra vagy 20 mg-ra, a lizinopril/amlodipin esetében 20 mg/ 5 mg-ra, 20 mg/ 10 mg-ra és 10 mg/5 mg-ra állították be.

A kérelmező benyújtotta a 2011-2013 között végzett, a rozuvasztatin és a lizinopril/amlodipin együttes orvosi rendelésére vonatkozó adatgyűjtés eredményeit. A felírási szokások elemzésére a szubsztitúciós indikáció alátámasztása miatt volt szükség.

A felírási szokások vizsgálata a két készítmény (Lisonorm és Xeter) növekedést mutató együtt alkalmazását igazolja, amely a szubsztitúciós indikációt megfelelően alátámasztja.

A kérelem alátámasztására benyújtottak egy beavatkozással nem járó vizsgálat eredményét is, mely a kombinált antihipertenzív és koleszterinszint-csökkentő (rozuvasztatin és lizinopril/amlodipin)-kezelés hatásosságát, biztonságosságát értékelte 2014-ben nagy és igen-nagy rizikójú betegcsoportok esetén. Nagyszámú, enyhe és közép súlyos esszenciális hipertóniában és hypercholesterinaemiában szenvedő, nagy és igen-nagy cardiovascularis rizikóval rendelkező beteget követtek 6 hónapon keresztül 256 vizsgálati helyen. A vizsgálat eredményei igazolták, hogy a lizinopril/amlodipin és a rozuvasztatin hatásosan és biztonságosan alkalmazható kombinációban enyhe és közép súlyos hipertóniában és hypercholesterinaemiában szenvedő, nagy és igen nagy cardiovascularis kockázatú betegek esetén.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Mindhárom hatóanyag klinikai biztonságossága jól ismert, melyet az alátámasztásként benyújtott adatok is igazoltak.

A JUPITER vizsgálatban a rozuvasztatint szedő személyek 6,6%-a, és placebót kapó személyek 6,2%-a hagyta abba a vizsgálati készítmény szedését mellékhatás miatt. A terápia felfüggesztéséhez vezető, leggyakrabban előforduló mellékhatások: a myalgia (rozuvasztatin 0,3%, placebo 0,2%), a hasi fájdalom (rozuvasztatin 0,03%, placebo 0,02%), és a bőrkíütés (rozuvasztatin 0,02%, placebo 0,03%) voltak. A leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek aránya nagyobb vagy egyenlő volt a placebóval, a húgyúti fertőzés (rozuvasztatin 8,7%, placebo 8,6%), a nasopharyngitis (rozuvasztatin 7,6%, placebo 7,2%), a hátfájás (rozuvasztatin 7,6%, placebo 6,9%) és a myalgia (rozuvasztatin 7,6%, placebo 6,6%) voltak.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	• Májműködési zavarok • Vesetoxicitás • Rhabdomyolysis • Túlérzékenységi reakciók • Gyógyszerkölcsönhatások • Indikáción túli alkalmazás
Fontos lehetséges kockázatok	----
Hiányzó információ	• A készítmény alkalmazása gyermekeknél • A készítmény alkalmazása időskorúaknál • A készítmény alkalmazása terhesség idején • A készítmény alkalmazása szoptatás idején • A készítmény alkalmazása májkárosodás esetén • A készítmény alkalmazása vesekárosodás esetén • A készítmény alkalmazása szívkárosodás esetén

IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a gyógyszerkészítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

IV.7. A klinikai szempontok megbeszélése

Mind a rozuvasztatin, mind a lizinopril és az amlodipin farmakodinámiája, farmakokinetikája és toxikológiája jól ismert. A Xeter Lisonorm KOMBI készítményeket kizárólag szubsztitúcióra lehet alkalmazni, tehát külön klinikai hatásossági vizsgálat végzésére nem volt szükség. Az együttes felírási adatok, illetve a beavatkozással nem járó, három hatóanyag egyidejű alkalmazásának vizsgálati adatai a két készítmény kombinációban történő alkalmazását igazolja, amely a szubsztitúciós indikációt megfelelően alátámasztja.

Az elfogadott alkalmazási előírás megfelel az originális készítmények releváns pontjainak.

Klinikai szempontból a Xeter Lisonorm KOMBI készítmény forgalomba hozható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány két, forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény: a rozuvasztatint tartalmazó Xeter 10 mg vagy 20 mg filmtabletta és a fix kombináció (lizinopril/amlodipin) Lisonorm 10 mg/5 mg vagy 20 mg/5 mg vagy Forte 20 mg/10 összezsomagolt készítménye.

A kért javallat: azoknak a felnőtt betegeknek javasolt szubsztitúciós kezelésként, akiknek az állapota megfelelő egyensúlyban tartható a kombinációs készítményével megegyező dózisszinten egyidejűleg adott lizinoprillel és amlodipinnel az esszenciális hypertonia, valamint rozuvasztatinnal az alábbi állapotok valamelyikének kezelésére:

- primaer hypercholesterinaemia (IIa típus, kivéve a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiát), illetve kevert dyslipidaemia (IIb típus), amikor a diétára és az egyéb, nem gyógyszeres kezelésre (mozgásterápia, súlycsökkentés) nem alakul ki megfelelő válaszreakció.
- homozigóta familiáris hypercholesterinaemia esetén, a diéta és az egyéb lipidszint-csökkentő terápia (pl. LDL-aferezis) kiegészítéseként vagy abban az esetben, ha e kezelések nem alkalmazhatók a betegnél.
- major cardiovascularis események megelőzésére, olyan betegeknél, akiknél az első cardiovascularis esemény kialakulásának nagy a kockázata (lásd 5.1 pont), kiegészítésként más rizikófaktorok javításához.

A Xeter Lisonorm KOMBI nem ajánlott kezdeti terápiára. Dózisát az egyes összetevők dózistitrálásával kell meghatározni a rozuvasztatin és a lizinopril/amlodipin adagolása és alkalmazása alapján.

A Xeter Lisonorm KOMBI csak olyan betegek számára javasolt, akiknél a rozuvasztatin, a lizinopril és az amlodipin dózisának titrálása során az optimális fenntartó adagot a rozuvasztatin esetében 10 mg-ra vagy 20 mg-ra, a lizinopril/amlodipin esetében 20 mg/ 10 mg-ra, 20 mg/ 10 mg-ra és 10 mg/5 mg-ra állították be.

Miután a Xeter Lisonorm KOMBI készítményeket kizárólag szubsztitúcióra lehet alkalmazni, külön klinikai hatásossági vizsgálat végzésére nem volt szükség. Az együttes orvosi rendelési adatok, illetve egy beavatkozással nem járó klinikai vizsgálat során a három hatóanyag egyidejű alkalmazásának vizsgálati adatai a két készítmény kombinációban történő alkalmazását igazolja, amely a szubsztitúciós indikációt alátámasztja.

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

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Xeter Lisonorm KOMBI
10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tablettá,
10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tablettá,
20 mg filmtabletta +20 mg/10 mg tablettá
Nyilvános értékelő jelentés

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.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Xeter Lisonorm KOMBI
10 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tableta, 20 mg filmtabletta + 10 mg/5 mg tableta,
10 mg filmtabletta +20 mg/5 mg tableta, 20 mg filmtabletta + 20 mg/5 mg tableta,
10 mg filmtabletta + 20 mg/10 mg tableta, 20 mg filmtabletta +20 mg/10 mg tableta
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: