



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:

Antaclast
100 mg tabletta

(cilosztazol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.

Kelt: 2015. október 15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	11
II.2 Hatóanyag.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	14
III.2 Farmakológia.....	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	17
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Antaclast 100 mg tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A készítmény hatóanyaga a cilosztazol. Egy tabletta 100 mg cilosztazolt tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), talkum, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, karmellózkalcium, kolloid szilícium-dioxid, vízmentes, magnézium-sztearát, sztearinsav.

Az Antaclast 100 mg tabletta fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos, kb. 8,6 mm átmérőjű, egyik oldalán 'C100' mélynyomású jelöléssel, Al/Al/Poliamid/PVC buboréksomagolásban és dobozban.

A tabletta hatóanyaga, a cilosztazol a „3-as típusú foszfodiészteráz-gátlók” elnevezésű gyógyszerek csoportjába tartozik. Többféle hatást fejt ki, így tágít bizonyos vérereket és csökkenti a vér egyes alakos elemeinek, az úgynevezett vérlemezkék rögzítő aktivitását az erekben.

A betegeknek az időszakos sántítás (klaudikáció intermittens) kezelésére írták fel az Antaclastot. Az időszakos sántítás a lábakban keletkező görcsös fájdalom járáskor, amit a lábak elégtelen vérellátása okoz. Az Antaclast növelheti a fájdalommentes járástávolságot, mivel javítja a lábak vérkeringését. A cilosztazol kizárólag olyan betegek számára javasolt, akiknek tünetei az életmód-változtatás (például a dohányzásról való leszokás és több testmozgás) és más megfelelő beavatkozások hatására nem javultak kielégítően. Fontos, hogy a már megvalósított életmód-változtatást a beteg a cilosztazol szedése alatt se hagyja abba!

Tudnivalók az Antaclast szedése előtt

Ne szedje az Antaclastot:

- aki allergiás a cilosztazolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki szívelégtelenségben szenved;
- aki nem múló mellkasi fájdalmat (angina pectorisz) érez nyugalomban, vagy szívrohama volt, vagy az elmúlt hat hónapban szívműtéten esett át;
- akinél jelenleg vagy korábban előfordult szívbetegség miatti eszméletvesztés vagy súlyos szívritmuszavar;
- aki tud róla, hogy olyan betegségben szenved, ami növeli a vérzés vagy a zúródás kockázatát, mint például:
 - aktív gyomorfekély,
 - az elmúlt hat hónapban előfordult szélütés (sztrók),
 - szemproblémák cukorbetegknél,
 - akinek vérnyomása nincs megfelelően kontrollálva;

- aki súlyos vesebetegségben, vagy közepesen súlyos, illetve súlyos májbetegségben szenved;
- aki acetilszalicilsavat és klopidoгрélt szed egyszerre, illetve két vagy több olyan gyógyszer kombinációját szedi, amelyek megnövelhetik a vérzés kockázatát;
- aki terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Feltétlenül tudassa kezelőorvosával:

- akinek súlyos szívproblémája vagy bármilyen szívritmuszavara van,
- akinek problémái vannak a vérnyomásával,
- aki dohányzik.

Az Antaclasttal való kezelés alatt ügyelni kell a következőkre:

- akinek sebészeti beavatkozásra (például foghúzás) van szüksége, tájékoztassa kezelőorvosát vagy fogorvosát, hogy Antaclastot szed;
- aki zúródást (véraláfutást) vagy vérzést észlel, hagyja abba az Antaclast szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát!

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer csak felnőttek kezelésére javallott.

Egyéb gyógyszerek és az Antaclast

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos olyan esetekben, amikor a beteg olyan gyógyszereket szed, amiket izom- vagy ízületi fájdalmak és/vagy gyulladásos állapotok kezelésére használnak, illetve ha véralvadásgátló gyógyszereket, például:

- acetilszalicilsav
- klopidoгрél
- véralvadásgátlók (például warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy kis molekulásúlyú heparinok).

Aki ilyen gyógyszereket szed az Antaclasttal egyidejűleg, annak kezelőorvosa rutin vérvizsgálatokat végezhet.

Bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatják az Antaclast hatását. Ezek felerősíthetik az Antaclast mellékhatásait, illetve csökkenthetik az Antaclast hatását. Az Antaclast ugyanilyen hatással lehet más gyógyszerekre. Ezért az Antaclast szedésének megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, aki a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- eritromicin, klaritromicin vagy rifampicin (antibiotikumok),
- ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére),
- vírusellenes szerek (úgynevezett proteázgátlók HIV kezelésére),
- omeprazol (a gyomorsavtúltengés kezelésére),
- diltiazem (magas vérnyomás vagy mellkasi fájdalom kezelésére),
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére),

- lovasztatin, szimvasztatin, vagy atorvasztatin (magas koleszterinszint kezelésére),
- halofantrin (malária kezelésére),
- pimozid (mentális betegségek kezelésére),
- ergot-származékok (migrén kezelésére, például ergotamin, dihidro-ergotamin),
- karbamazepin vagy fenitoin (görcsrohamok kezelésére),
- közönséges orbáncfű (gyógynövény).

Mielőtt elkezdi szedni az Antaclastot, tájékoztassa kezelőorvosát, aki vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed, mert az Antaclast tovább csökkentheti a vérnyomást. Ha a vérnyomás túlságosan lecsökken, ez a szívverés lelassulását okozhatja. Ilyen gyógyszerek például:

- vízhajtók (például hidroklorotiazid, furoszemid),
- kalciumcsatorna-gátlók (például verapamil, amlodipin),
- ACE-gátlók (például kaptopril, lizinopril),
- Angiotenzin-II-gátlók (például valzartán, kandezartán),
- béta-blokkolók (például labetalol, karvedilol).

A kezelőorvos dönti el, hogy a beteg ettől függetlenül továbbra is szedheti-e együtt a fent említett gyógyszereket és az Antaclastot.

Az Antaclast egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az Antaclastot a reggeli vagy esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni.

A tablettákat mindig egy pohár vízzel kell bevenni. A cilosztazol bevétele grépfrút lével nem ajánlott.

Terhesség és szoptatás

Az Antaclast a terhesség alatt nem alkalmazható és szoptató anyák számára az Antaclast nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Antaclast szédülést okozhat. Aki az Antaclast bevétele után szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, hanem tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Antaclast szorbitot tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztette arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni az Antaclastot?

- A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 100 mg-os tabletta (reggel és este). Ezt az adagot időskorúaknál sem kell módosítani. A kezelőorvos azonban rendelhet

alacsonyabb adagot, ha a beteg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják az Antaclast hatását.

- Az Antaclastot a reggeli vagy esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni. A tablettákat mindig egy pohár vízzel kell bevenni.

Az Antaclast egyes kedvező hatása már 4-12 héten belül észlelhető. A kezelőorvos 3 hónapos kezelés után ellenőrizni fogja, hogy a beteg hogyan reagál a kezelésre. Lehetséges, hogy a cilosztazol abbahagyását fogja javasolni, ha a kezelés nem megfelelő hatású.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Antaclastot vett be?

Aki bármilyen oknál fogva az előírtnál több Antaclast tablettát vett be, akkor bizonyos jelek és tünetek jelentkezését észlelheti, így például fejfájást, hasmenést, vérnyomáscsökkenést és szabálytalan szívverést.

Aki az előírt adagnál több tablettát vett be, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal! Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer dobozát, hogy egyértelmű legyen, milyen gyógyszert vett be!

Mit tegyen az, aki elfelejtette bevenni az Antaclastot?

Aki kihagyott egy adagot, ne aggódjon; várja meg a következő adag bevitelének időpontját és vegye be a következő tablettát, majd folytassa a kezelést a szokásos módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására!

Abbahagyható-e idő előtt az Antaclast szedése?

Aki abbahagyja az Antaclast szedését, annak lábfájása visszatérhet vagy rosszabbodhat. Ezért csak abban az esetben szabad abbahagyni az Antaclast szedését, ha a beteg sürgős orvosi segítséget igénylő mellékhatást észlel, vagy ha kezelőorvosa ezt mondja.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Antaclast is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Akinél az alábbi mellékhatások bármelyike előfordul, sürgős orvosi segítségre lehet szüksége. Hagyja abba az Antaclast szedését, és azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórházat:

- szélütés (sztrók),
- szívroham,
- légszomjat vagy a boka megduzzadását okozó szívproblémák,
- szabálytalan szívverés (újronnan jelentkező vagy rosszabbodó),
- észlelhető vérzés,
- könnyen kialakuló véraláfutás,
- a bőr, a száj, a szemek és a nemi szervek hólyagosodásával járó súlyos betegség,

- a bőr vagy a szem fehér részeinek besárgulása máj- vagy vérproblémák következtében (sárgaság).

Azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost akkor is, ha a beteg lázas vagy fáj a torka. Lehetséges, hogy vérvizsgálatra lesz szüksége, és kezelőorvosa fog dönteni a további kezeléséről.

Az alábbi további mellékhatásokról számoltak be a cilosztazollal összefüggésben. Aki észlel ilyet, a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1-nél jelentkezhet).

- fejfájás,
- megváltozott széklet,
- hasmenés

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- szapora szívverés,
- heves szívdobogás-érzés,
- mellkasi fájdalom,
- szédülés,
- torokfájás,
- orrfolyás,
- hasi fájdalom,
- hasi panaszok (emésztési zavar),
- hányinger vagy hányás,
- étvágycsökkenés,
- fokozott puffadás vagy gázképződés,
- a bokák, a lábfejek vagy az arc duzzadása,
- kiütés vagy a bőr megjelenésének elváltozása,
- viszketés,
- foltokban jelentkező bőrbevérzés,
- általános gyengeség.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- szívroham,
- szabálytalan szívverés (új vagy súlyosbodó),
- szívproblémák, amelyek légszomjat vagy a boka duzzadását okozhatják,
- tüdőgyulladás,
- köhögés,
- hidegrázás,
- váratlan vérzés,
- vérékenység (például gyomor-, szem- vagy izomvérzés, orrvérzés és a köpetben vagy a vizeletben megjelenő vér),
- csökkent vörösvértestszám a vérben,
- felálláskor jelentkező szédülés,
- ájulás,
- szorongás,
- alvászavar,

- szokatlan álmok,
- allergiás reakció,
- tompa vagy éles fájdalom,
- cukorbetegség és emelkedett vércukorszint,
- gyomorfájás (gyomorhurut),
- rosszullét.

Cukorbetegknél nagyobb lehet a szem bevérvzésének kockázata.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- a vérzési idő megnyúlására való hajlam,
- emelkedett vérlemezkeszám a vérben,
- veseproblémák.

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

- vérnyomásváltozások,
- a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkek számának csökkenése a vérben,
- nehézlégzés,
- mozgási nehézség,
- láz,
- hőhullámok,
- ekcéma és más bőrkiütések,
- csökkent bőrérzékelés,
- könnyező vagy összeragadó szemek (kötőhártya-gyulladás),
- fülcsengés,
- májproblémák, beleértve a májgyulladást,
- a vizelet elváltozásai.

Hogyan kell az Antaclastot tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Antaclast 100 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. október 6-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendeletben foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Antaclast 100 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontja alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az Antaclast 100 mg tabletta és a referencia-gyógyszer bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a *Pletal 100 mg tablets*, Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd., Egyesült Királyság, amely Magyarországon nincs forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a cilosztazol.

Az Antaclast 100 mg tabletta claudicatio intermittens esetén a maximális és fájdalommentes járástávolság növelésére szolgál olyan betegeknél, akiknél nyugalomban nem jelentkezik fájdalom, illetve nincs igazolt perifériás szöveti necrosis. Másodvonalbeli kezelésre alkalmazható olyan betegeknél, akiknél az életmódváltás és más megfelelő beavatkozások nem javították elegendő mértékben a claudicatio intermittens tüneteit.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Antaclast 100 mg tabletta gyógyszerkészítmény cilosztazolt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus. A referencia-készítmény a 2000-ben nemzeti eljárásban engedélyezett Pletal 100 mg tabletta (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd). A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták.

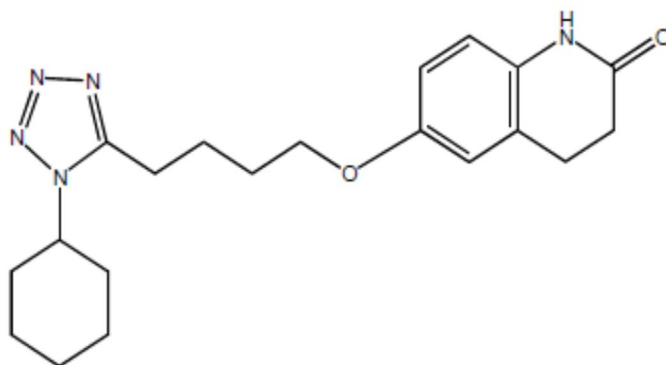
II.2 Hatóanyag

A cilosztazol 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): cilosztazol

Kémiai név: 6-[4-(1-ciklohexil-5-tetrazolil)butoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxokinolin

Szerkezet:



A cilosztazol fehér vagy tört fehér kristályos por. Kloroformban jól, metanolban és alkoholban kevésbé, vízben gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és 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 érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem,

oldékonyság, azonosítás, szárítási veszteség, szulfáthamu, klorid tartalom, nehézfémek, szennyezők, hatóanyag tartalom, olvadáspont, oldószermaradványok és mikrobiológiai vizsgálat. A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó 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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újvizsgálati időt a benyújtott 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-készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a tabletta a következő segédanyagokat tartalmazza: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, sztearinsav, magnézium-sztearát, kroszpovidon, karmellóz-kalcium, szorbit, mikrokristályos cellulóz.

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos, kb. 8.6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán 'C100' mélynyomású jelöléssel.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia-termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

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

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Antaclast 100 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 engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A cilosztazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a generikus kérelemmel benyújtott készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagok vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A cilosztazol dihidro-kinolinon származék, amely a foszfodieszterázt gátolja, megakadályozva a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) bomlását, és ezáltal növeli a cAMP koncentrációját a trombocitákban és vérerekben. Ez gátolja a trombocita aktivációt és aggregációt, és megakadályozza a protrombotikus gyulladásos és vazóaktív anyagok felszabadulását. A cilosztazol értágító hatását a cAMP szint növekedése is mediálhatja. A vaszkuláris simaizomsejt-proliferációt is gátolja, illetve csökkenti a trigliceridszintet, és növeli a HDL-koleszterinszintet.

III.3 Farmakokinetika

A cilosztazol orálisan jól felszívódik, az abszolút biohasznosulás nem ismert. Nagymértékben metabolizálódik a máj citokróm P-450 enzimek, elsősorban a CYP3A4 izoenzim és kisebb mértékben, CYP2C19 által. Metabolitjai formájában elsősorban a vizelettel, kisebb részben a széklettel ürül. A cilosztazolnak két aktív metabolitja (3, 4-dehidrocilosztazol és 4-transz-hidroxycilosztazol) van, amelyek a foszfodiészteráz-gátló hatás körülbelül 50 %-áért felelősek. A farmakokinetika dózisarányos. A cilosztazol 95-98 %-a fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötött.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal végzett új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a

környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

Nem-klinikai szempontból a készítmény engedélyezhető.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A cilosztazol ismert, a claudicatio intermittens kezelésében hatékony dihidro-kinolinon származék.

A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazott cilosztazol többszöri adagja után a dinamikus egyensúlyi állapot 4 napon belül alakul ki.

A cilosztazol és a keringésben lévő elsődleges metabolitjainak $C_{\max}$ -értéke az adagok növelésével a növelés mértékénél kisebb arányban nő. A cilosztazol és metabolitjainak AUC értéke ugyanakkor körülbelül az adaggal arányosan nő.

A cilosztazol látszólagos eliminációs felezési ideje 10,5 óra. Két fő metabolitja létezik, a dehidro-cilosztazol és a 4'-transz-hidroxi-cilosztazol, amiknek a látszólagos felezési ideje hasonló. A dehidro-metabolit 4-7-szer erősebb thrombocytaaggregáció-gátló, mint az anyavegyület, míg a 4'-transz-hidroxi-metabolit pedig ötször gyengébb. A dehidro- és a 4'-transz-hidroxi metabolit plazmakoncentrációja (az AUC mérése alapján) a cilosztazol koncentrációjának ~41%-a, és ~12%-a.

A cilosztazol elsősorban metabolizálódással és a metabolitok vizelettel történő kiválasztódásával ürül. A cilosztazol metabolizmusában elsődlegesen résztvevő izoenzimek a cytochróm P450 CYP3A4, kisebb mértékben a CYP2C19 és még kisebb mértékben a CYP1A2.

Az elimináció elsődleges útja a vizelettel történő kiválasztás (74%), míg a fennmaradó rész a széklettel ürül.

A cilosztazol 95-98%-ban fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötődik.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál a cilosztazol szabad frakciója 27%-kal magasabb, a $C_{\max}$ érték 29%-kal, az AUC érték pedig 39%-kal alacsonyabb volt, mint a normál veseműködésűeknél. A dehidro-metabolit $C_{\max}$ -értéke 41%-kal, AUC értéke pedig 47%-kal alacsonyabb volt súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál, normál veseműködésű alanyokhoz képest. A 4'-transz-hidroxi-metabolit $C_{\max}$ -értéke 173%-kal, AUC értéke pedig 209%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőknél. A gyógyszer nem adható ≤ 25 ml/perc kreatinin-clearance értékű betegeknek.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok, és mivel a cilosztazolt nagyrészt májenzimek metabolizálják, a gyógyszer ezeknél a betegeknél nem alkalmazható.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétperiódusú, egyszeres dóziszú, keresztezett bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek (24) éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a teszt (Antaclast, cilosztazol 100 mg tabletta), illetve a referencia (Pletal 100 mg tabletta, Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) készítményből. idő telt el.

A hatóanyagot a plazmában validált LC/MS/MS-eljárással 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 referencia-készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , AUC_{∞} , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: $AUC\%$ (extrapolated), T_{max} , $t_{1/2}$, $MRT(h)$, $Vd(l)$ (distribution volume), $Cl(l/h)$ (clearance).

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. Bioekvivalencia kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt és referencia készítmények LS átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 80.00-125.00%-os elfogadási tartományban.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_t	97.81 %	91.40 % - 104.67 %
AUC_{∞}	96.10 %	89.27 % - 103.46 %
C_{max}	99.61 %	92.61 % - 107.15 %

A vizsgálat eredménye a teszt- és referencia-készítmény bioegyenértékűségét igazolja.

IV.3 Farmakodinámia

A cilosztazol hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia-rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Súlyos veseelégtelenség (kreatinin clearance ≤ 25 ml/perc) Pangásos szívelégtelenség Vérzési kockázat Kardiovaszkuláris események Hematológiai eltérések Súlyos bullózus bőrreakciók (pl. Stevens-Johnson szindróma [SJS], Toxikus Epidermális Nekrolízis [TEN])
Fontos lehetséges kockázatok	Együttes alkalmazás CYP3A4 és CYP2C19 gátlókkal vagy induktorokkal illetve a CYP3A4 rendszer szubsztrátjaival Terhesség alatti használat Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás esetén történő használat Indikáción túli gyógyszerhasználat
Hiányzó információ	Szoptatás alatti használat

Rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Rutin kockázatcsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és

súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg a cilosztazolra a generikus jogalappal törzskönyvezett készítmények jogosultjainak nem kell benyújtania a jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Antaclast 100 mg tabletta bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Pletal 100mg tablets készítménnyel (Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd. UK) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható, a helyettesíthetőség megállapítható az Antaclast és Pletal készítmények között.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a cilosztazol hatóanyag generikus készítménye. A kért javallatok:

- claudicatio intermittens esetén a maximális és fájdalommentes járástávolság növelésére szolgál olyan betegeknél, akiknél nyugalomban nem jelentkezik fájdalom, illetve nincs igazolt perifériás szöveti necrosis;
- másodvonalbeli kezelésre alkalmazható olyan betegeknél, akiknél az életmódváltás és más megfelelő beavatkozások nem javították elegendő mértékben a claudicatio intermittens tüneteit.

Az Antaclast 100 mg tabletta készítmény bioegyenértékűségét a Pletal 100mg tablets készítménnyel (Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd. UK) a kérelmező bizonyította.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható 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

Antaclast
100 mg tabletta
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: