



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:

Fenorec

267 mg kemény kapszula

(fenofibrát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: QualipharmaCon Kft.

Kelt: 2016. június 1.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	15
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 NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Fenorec 267 mg kemény kapszula 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 QualipharmaCon Kft.

A készítmény hatóanyaga a fenofibrát. Egy kemény kapszula 267 mg fenofibrátot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- *kapszulatartalom*: makrogol- és glicerín-laurátok, makrogol 20 000, hidroxipropil-cellulóz, valamint karboximetilkenyérítő-nátrium (A típus);
- *kapszulahéj*: zselatin, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és indigókármin (E132).

Zöld és karamell színű, „0” méretű, kemény zselatin kapszula, benne 267 mg töltetű viaszos, fehér vagy bézs színű masszával. A kapszulák buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Fenorec 267 mg kemény kapszula hatóanyaga a fibrátoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Ezeket a gyógyszereket a vérben lévő vérsír-(lipid)-szint csökkentésére használják. Ilyen zsírok pl. a trigliceridek.

A vérsírszint csökkentésében a Fenorec 267 mg kemény kapszulát alacsony zsírtartalmú diéta és egyéb nem gyógyszeres kezelés, mint pl. testmozgás és súlycsökkentés kiegészítőjeként alkalmazzák.

Tudnivalók a Fenorec 267 mg kemény kapszula szedése előtt

Ne szedje a Fenorec 267 mg kemény kapszulát:

- aki allergiás a fenofibrátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki súlyos máj, vese vagy epehólyag betegségben szenved;
- akinél napfény vagy UV-fény allergiás reakciót (fényallergiát) vagy bőrelváltozást idézett elő a múltban más gyógyszerek szedése során (ilyen gyógyszerek lehetnek a fibrátok vagy egy ketoprofén nevű gyulladásgátló gyógyszer);
- aki olyan pankreatitiszben (a hasnyálmirigy hasi fájdalommal járó gyulladása) szenved, amelyet nem a magas vérsírszint idézett elő.

Ne szedje a Fenorec 267 mg kemény kapszulát, akire a fenti megállapítások közül bármelyik érvényes. Ha nem biztos efelől, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt szedni kezdené a Fenorec 267 mg kemény kapszulát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fenorec 267 mg kemény kapszula szedése előtt beszéljen kezelőorvosával,

- akinek bármilyen vese- vagy májproblémája van;
- akinek májgyulladása (hepatitisze) van, melynek jelei a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság) és a májenzimértékek (vérvizsgálattal kimutatott) emelkedése;
- aki pankreatitiszben (a hasnyálmirigy hasi fájdalommal járó gyulladása) szenved;
- akinek pajzsmirigye a normálisnál alacsonyabb szinten működik (azaz hipotireózisban szenved);
- aki terhes vagy szoptat;
- akinek alkoholproblémái vannak;
- aki cukorbeteg (főként, ha 2-es típusú, nem jól kontrollált cukorbetegsége van);
- akinek izomproblémái voltak, vagy családjában előfordult izombetegség;
- akinek vérében a fehérjék mennyiségi aránya, minőségi összetétele megváltozott;
- aki más egyéb gyógyszereket szed;
- aki elmúlt 70 éves.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Fenorec 267 mg kemény kapszula alkalmazása nem ajánlott 18 éves kor alatt.

Fontos tanács a gyógyszer izomra gyakorolt hatásával kapcsolatban

Azonnal hagyja abba a Fenorec 267 mg kapszula szedését és sürgősen forduljon orvosához, aki indokolatlan görcsöket, izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy -gyengeséget tapasztal. Ez a gyógyszer ugyanis okozhat izomproblémákat, amelyek súlyosak is lehetnek, beleértve az izomműködés összeomlását, mely súlyos vesekárosodáshoz vagy akár halálhoz is vezethet. Az orvosa vérvizsgálattal ellenőrizheti a beteg izmainak állapotát a kezelés megkezdése előtt és után. Az izomszövet-sorvadás kockázata nagyobb bizonyos betegeknél, ezért közölni kell az orvossal, ha az alábbi állapotok közül valamelyik érvényes:

- veseproblémák,
- pajzsmirigyproblémák,
- rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyasztása,
- a beteg elmúlt 70 éves,
- a betegnek izomproblémái voltak, amikor valamilyen sztatinnal, vagy fibráttal (mint fenofibrát, bezafibrát vagy gemfibrozil) kezelték, illetve a betegnek vagy közeli családtagjának örökletes izomproblémája van, ami a családban több személynél is előfordult.

Az izomproblémák kockázata fokozottabb lehet, ha a beteg a Fenorec 267 mg kemény kapszula mellett egyéb koleszterinszint csökkentő készítményt, a „sztatinoknak” nevezett gyógyszerek valamelyikét szedi, mint szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin vagy fluvasztatin. Konzultáljon kezelőorvosával, aki e gyógyszerek valamelyikét szedi.

Aki nem biztos benne, hogy a fenti megállapítások közül bármelyik érvényes-e rá, konzultáljon kezelőorvosával, mielőtt szedni kezdené a Fenorec 267 mg kemény kapszulát.

Egyéb gyógyszerek és a Fenorec 267 mg kemény kapszula

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, különösen fontos ez, ha a beteg már szedi az alábbi gyógyszerek valamelyikét:

- véralvadásgátlót, a vér hígítását szolgáló gyógyszert (pl. warfarint),
- más, a vérzsírok szintjét befolyásoló gyógyszert (pl. ún. „sztatint” vagy „fibrátot”). A sztatinoknak a Fenorec 267 mg kemény kapszulával együtt történő alkalmazása növelheti az izomproblémák kockázatát,
- a cukorbetegség (diabétesz) kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszercsoport-hoz tartozó gyógyszereket (mint a roziglitazon vagy pioglitazon),
- ciklosporint (az immunrendszer működését gátló szer)
- fenilbutazont (egy fájdalomcsillapító, gyulladás elleni gyógyszer).

A Fenorec 267 mg kemény kapszula egyidejű bevétele étellel és itallal

A kapszulát étkezés közben egy pohár vízzel kell bevenni, mivel a gyógyszer üres gyomorban nem tudja megfelelően kifejteni hatását.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a Fenorec 267 mg kemény kapszula csak az előny/kockázat alapos mérlegelését követően alkalmazható terhességben, s alkalmazása nem javasolt szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a beteget a gépjárművezetésben vagy szerszámok, gépek kezelésében.

Hogyan kell szedni a Fenorec 267 mg kemény kapszulát?

A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell bevenni. Fontos, hogy a kapszulát étkezés közben kell bevenni, mivel a gyógyszer üres gyomorban nem tudja megfelelően kifejteni hatását. Ne, szabad szétnyitni vagy szétrágni a kapszulát.

A felnőttek számára a szokásos napi adag egy kapszula.

A mikronizált fenofibrát ajánlott kezdő adagja naponta 200 mg. Az orvosa azonban rendelhet napi 1 db Fenorec 267 mg kemény kapszulát. Ez nagyobb adagot jelent.

Veseproblémákban szenvedő betegek

Akinek veseproblémái vannak, az ezt a készítményt nem szedheti.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Fenorec 267 mg kemény kapszula alkalmazása nem ajánlott 18 éves kor alatt.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Fenorec 267 mg kemény kapszulát vett be?

Aki véletlenül túl sok kapszulát vett be vagy másvalaki vette be a gyógyszert, azonnal értesítse orvosát vagy lépjen kapcsolatba a legközelebbi kórházzal.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Fenorec 267 mg kemény kapszulát?

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett kapszula pótlására. Vegye be a következő adagot a következő főétkezéssel, majd folytassa a kapszula szedését a megszokott módon.

Abbahagyható-e idő előtt abbahagyja a Fenorec 267 mg kemény kapszula szedése?

Nem szabad abbahagyni a gyógyszer szedését, csak akkor, ha ezt orvos tanácsolja, vagy amennyiben a beteg a kapszula szedésétől nem érzi jól magát. Erre azért van szükség, mert a magas vérzsírszint kezelése hosszú ideig tart. Az is lényeges, hogy alacsony zsírtartalmú diéta betartása, valamint rendszeres testmozgás végzése javasolt a Fenorec 267 mg kemény kapszula szedése alatt is.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Fenorec 267 mg kapszula is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Hagyja abba a Fenorec 267 mg kapszula szedését és azonnal forduljon orvoshoz, aki az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- allergiás reakciók – ezek jele lehet az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok megduzzadása, ez utóbbi légzési nehézséget is okozhat;
- görcsök vagy izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség – ezek jelei lehetnek az izomgyulladásnak és az izomszövet-pusztulásnak, ami vesekárosodáshoz vagy akár halálhoz is vezethet;
- gyomorfájás – ez annak a jele lehet, hogy a betegnek hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitise) van;
- mellkasi fájdalom és légszomj – ezek vérrög kialakulását jelezhetik a tüdőben (tüdőembólia);
- fájdalom, bőrpír vagy duzzadás a lábon – ezek a tünetek vérrög kialakulását jelezhetik a lában (mélyvénás trombózis);
- a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság) vagy a májenzimértékek megemelkedése – ezek a májgyulladás (hepatitisz) jelei lehetnek.

További mellékhatások:

Gyakori mellékhatások (100-ból 1-10 beteget érint):

- gyomorfájás,
- émelygés,
- hányás,
- hasmenés,
- puffadás,
- májenzimek emelkedett szintje a vérben.

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

- pankreatitisz (a hasnyálmirigy hasi fájdalommal járó gyulladása),
- tromboembólia: tüdőembólia (vérrög képződés a tüdőben, mely mellkasfájdalmat és lég-
szomjat okoz), mélyvénás trombózis (vérrögeképződés, mely lábfájást, duzzanatot, vörös-
séget okozhat),
- kiütés, viszketés, vörös foltok a bőrön,
- a kreatinin (egy vese által kiválasztott anyag) szintjének emelkedése,
- epekőképződés,
- izomfájdalom, izomgyulladás, izomgörcs, gyengeség,
- fejfájás,
- csökkent szexuális vágy.

Ritka mellékhatások (10 000-ből 1-10 beteget érint):

- hepatitisz: májgyulladás emelkedett májenzim-szintek és/vagy sárgaság (a bőr és a szem-
fehérje sárgás elszíneződése),
- túlérzékenység: allergiás reakciók,
- hajhullás,
- a hemoglobin (az oxigént szállító anyag a vérben) csökkenése és a fehérvérsejtek számá-
nak csökkenése,
- fokozott érzékenység a napfénnel, UV fénnel, szoláriummal szemben,
- húgysavszint emelkedése.

A következő mellékhatások előfordulását a forgalomba hozatalt követően jelentették, előfordu-
lási gyakoriságuk nem ismert:

- súlyos bőrkiütés vöröses hámlással és duzzanattal, amely súlyos égésre hasonlít,
- a tüdőszövet krónikus gyulladása, hosszú távú tüdőproblémák,
- izomszövet-pusztulás,
- sárgaság, epekőképződés komplikációi (pl. epehólyag-gyulladás, epeúti gyulladás, epe-
görcs),
- fáradtság,
- szédülés,

Hogyan kell a Fenorec 267 mg kemény kapszulát tárolni?

Legfeljebb 30°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Fenorec 267 mg kemény kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. május 10-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában 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 a Fenorec 267 mg kemény kapszula készítmény forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a QualipharmaCon Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Fenorec 267 mg kemény kapszula és a referens gyógyszer bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Lipanthyl kapszula (267 mg fenofibrát, Fournier) volt.

A készítmény hatóanyaga a fenofibrát.

A Fenorec 267 mg kemény kapszula adjuváns kezelésként javasolt diéta vagy egyéb nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, súlycsökkentés) kiegészítéseként:

- súlyos hypertriglyceridaemia kezelésére alacsony HDL-koleszterin-szinttel vagy anélkül;
- kevert hyperlipidaemia kezelésére, amikor a sztatinkezelés ellenjavallt vagy nem tolerálható.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Fenorec 267 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmény fenofibrátot tartalmaz hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Lipanthyl 267 mg kapszula (Fournier Industrie, UK) volt.

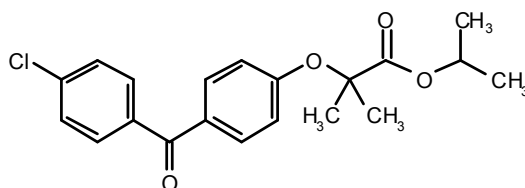
II.2 Hatóanyag

A fenofibrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP-ek) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): fenofibrát

Kémiai név: 1-metiletil-[2- [4-(4-klórbenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoát]

Szerkezet:



Az fenofibrát fehér vagy csaknem fehér por, kloroformban és diklórmétánban nagyon bőségesen oldódik, etanolban (96%) oldódik, vízben nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP-ek megszerzésére irányuló eljárások során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak az utolsó lépésben használt oldószerre, újravizsgálati időre és csomagolóanyagra.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeket tartalmazza.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-eken megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagokban 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 a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: a kapszulatöltetben makrogol- és glicerín-laurátok, makrogol 20000, hidroxipropilcellulóz és karboximetilkenyérítő-nátrium (A típus), a kapszulahéjban zselatin, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és indigókármin (E132).

A készítmény külleme: zöld és karamell színű „0” méretű, kemény zselatin kapszula, benne 740 mg töltetű viaszos, fehér vagy bézs színű masszával.

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

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 a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

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

Csomagolás: PVC/Al buboréksomagolás.

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 30°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.”

Az készítmény betegtájékoztatója és címkéje, valamint az SmPC gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Fenorec 267 mg kemény kapszula minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A fenofibrát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A fenofibrát egyaránt csökkenti a koleszterin és triglicerid szintjét a vérben. Triglicerid-csökkentő hatása a lipoprotein lipáz működésének fokozása révén valósul meg, aminek következtében elősegíti a trigliceridekben gazdag lipoproteinek (pl. VLDL) katabolizmusát. Patkánykísérletekben a hepatikus zsírsav szintézis gátlását és a mitokondriális zsírsav oxidációt igazolták. Koleszterincsökkentő hatása még nem teljesen tisztázott. Bizonyított, hogy fokozza a lecitin-koleszterin-aciltranszferáz (LCAT) enzim aktivitását, melynek feladata a szabad koleszterin koleszterin-észterre történő átalakítása, mely elősegíti a gömbszerű HDL részecskék kialakulását. Gátolja a HMG-CoA-reduktáz enzimet, ami a HMG-CoA mevalonsavvá történő átalakulását katalizálja, amely konverzió a koleszterin-bioszintézis egyik korai lépése. A HMG-CoA-reduktáz gátlását izolált patkány májon végzett kísérletek igazolják.

A fenofibrát emeli a HDL szintjét és csökkenti a triglicerid szintjét.

III.3 Farmakokinetika

A disztribúció jellemzésére vizsgálták patkányokban a radioaktív jódval jelzett fenofibrát eloszlását. A hatóanyag a májban, vesében és bélrendszerben mutatott fokozottabb felhalmozódást a vérplazmához képest, a maximális szöveti koncentrációt 8 órával adminisztráció után mérték.

A kiválasztás és metabolizmus módja állatoknál fajspecifikus. Orális adminisztrációt követően patkány, kutya és tengerimalac vizeletet vizsgálva a hatóanyag redukált fenofibrinsav és hidrolizált metabolitok formájában választódott ki. Fenofibrinsav és annak glükoronsavval konjugált formája kis mennyiségben jelent meg patkány és tengerimalac egyedeknél, kutyaénál pedig egyáltalán nem azonosították ezeket a metabolitokat.

III.4 Toxikológia

A fenofibrát relatíve biztonságos hatóanyag az adekvát, terápiás dózistartományon belül használva. A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek be-

nyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület 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 összefoglaló ismerteti a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait.

A Fenorec 267 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Fenorec 267 mg kemény kapszula adjuváns kezelésként javasolt diéta vagy egyéb nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, súlycsökkentés) kiegészítéseként:

- súlyos hypertriglyceridaemia kezelésére alacsony HDL-koleszterin-szinttel vagy anélkül;
- kevert hyperlipidaemia kezelésére, amikor a sztatinkezelés ellenjavallt vagy nem tolerálható.

A beadvány hivatkozó, generikus, a referens készítménnyel való bioegyenértékűség bizonyítására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A fenofibrát felszívódása orálisan alkalmazás során csupán 30-50 %-os hatásfokú, bár az abszorpció az étkezéssel történő adminisztrációval fokozható (kb. 60 %).

A fenofibrát felszívódása rapid, befolyásolja, hogy éhgyomri vagy étkezés utáni állapotban alkalmazzuk a gyógyszert, étkezés közben történő adminisztráció során gyorsabb felszívódást detektáltak. Éhgyomri bevételt követően a plazmacsúcs a hatóanyagra nézve 4-6 óra múlva következik be. Ismételt alkalmazás nem befolyásolja a fenofibrát farmakokinetikáját, akkumuláció nem várható. A steady-state állapot 120 órát követően következik be, a vizsgálatot egészséges egyéneknél, 300mg fenofibrát napi 2-szeri alkalmazását követően végezték.

Disztribúcióját tekintve a fenofibrát több, mint 99 %-a plazmafehérjékhez, főként albuminhoz kötötten van jelen.

A fenofibrát változatlan formában nem detektálható a plazmából, metabolizmusa során gyors hidrolízist követően metabolitok formájában, döntően fenofibrinsavként van jelen. A fenofibrinsav tovább redukálódik redukált formává. Mindkét metabolit glükuronsavval konjugálódik. Krónikus adminisztráció esetén sem figyeltek meg embereknél P450 mediált hepatikus enzimindukciót, sem peroxiszómális proliferációt.

A hatóanyag plazma-eliminációs felezési ideje 19,6-26,6 óra. A fenofibrinsav főként a vizelettel, döntően konjugált formában választódik ki. 12-25 %-ban ürül a széklettel, itt főként változatlan formában azonosítható a hatóanyag. Anyatejbe történő exkréciójáról nincsenek adatok.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező két bioegyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be, a 200 mg-os standard formulációra, ill. a 267 mg-os változatra.

A 267 mg fenofibrát-tartalmú kemény kapszula (Teszt) farmakokinetikai tulajdonságait egy centrumú, egyszeri dóziszú, randomizált, két utas, kétkarú, két periódusú keresztezett vizsgálatban hasonlították össze az originális Lipanthyl 267 mg kapszulával (Referens, Fournier) egészséges felnőttekben, teltgyomri körülmények között. A vizsgálati anyagot 180 ml vízzel, teltgyomorra (reggeli után 5 perccel) vették be.

Validált LC-MS-MS módszerrel történt a fenofibrát meghatározása a vérmintákban.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) vonatkozó követelményeinek.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a teszt- és a referens készítmény esetében: C_{max} , AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $t_{1/2}$ és MRT.

Farmakokinetikai paraméterek leíró statisztikái a log-transzformált adatok alapján:

Parameter	LIPANTHYL® 267 mg tabs	Fenofibrate CAP- SULES® 267 mg caps	90 % CI range (acceptance range : 80-125)
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{x}$ h/ml)	206.92 $\pm$ 55.11	189.55 $\pm$ 57.19	84-97
AUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{x}$ h/ml)	201.60 $\pm$ 52.48	183.23 $\pm$ 55.03	83-96
C_{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{/ml}$)	14.25 $\pm$ 2.98	13.68 $\pm$ 4.36	84-103
T_{max} (h)	5.17 $\pm$ 1.29	4.39 $\pm$ 1.09	NS*
$T_{1/2}$ (h)	12.39 $\pm$ 2.40	13.42 $\pm$ 2.67	96-121
MRT (h)	18.64 $\pm$ 3.44	19.53 $\pm$ 4.05	95-114

*non-parametric Kruskal Wallis

A teszt- és a referens készítmény a bioegyenértékűségi kritérium teljesülése alapján bioegyenértékűnek tekinthető, mivel az elsődleges farmakokinetikai paraméterek esetén a csoport LS átlagok Teszt/Referens arányai, mint pontbecslések, és ezek 90%-os konfidencia intervallumai benne vannak a 80 - 125 %-os klasszikus elfogadási tartományban a fenofibrátra vonatkozóan, a bioegyenértékűségi útmutató ajánlásainak megfelelően (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1 Corr**).

A 200 mg fenofibrát tartalmú kemény kapszula farmakokinetikai tulajdonságait egycentrumú, egyszeri dóziszú, randomizált, két utas, kétkarú, két periódusú keresztezett vizsgálatban hasonlították össze az originális Lipanthyl 200 mg kapszulával (Fournier) egészséges felnőttekben, teltgyomri körülmények között. A vizsgálati anyagot 180 ml vízzel, teltgyomorra (reggeli után 5 perccel) vették be

Validált LC-MS-MS módszerrel történt a fenofibrát meghatározása a vérmintákban.

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében: C_{max} , AUC_{72H} , T_{max} , AUC_{∞} , MRT és $T_{1/2}$.

Farmakokinetikai paraméterek leíró statisztikái a log-transzformált adatok alapján:

a) log-transformed data

Parameter	Significance of the ANOVA (log trans)			Bioequivalence	Bioequivalence	Power of the test
	Period	Subject	Formulation	90 % CI range	95 % westlake CL	
Acceptance				80-125%	NI 20 %	> 80 %
AUC_{∞} ($\mu g \times h/ml$)	NS	$P<0.001$	NS	91-104	9.03	97.92
AUC_{72h} ($\mu g \times h/ml$)	NS	$P<0.001$	NS	91-105	9.67	97.58
C_{max} ($\mu g/ml$)	NS	$P<0.05$	NS	87-105	13.38	93.27
T_{max}^{*} (h)	/	/	$p<0.001$	/	/	/
MRT (h)	NS	$P<0.01$	NS	91-110	11.57	95.06
$T_{1/2}$ (h)	NS	NS	NS	95-130	22.96	81.06

* non-parametric Wilcoxon test

A teszt- és a referens-készítmény bioegyenértékűnek tekinthető, mivel az AUC_{72H} , AUC_{∞} és C_{max} paraméterek esetén a csoport LS (least-squares) átlagok Teszt/Referencia arányai (mint pontbecslések), és ezek 90%-os konfidencia-intervallumai benne vannak a 80-125 %-os, klasszikus elfogadási tartományban a fenofibrátra vonatkozóan, a bioegyenértékűségi útmutatóval összhangban (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1 Corr**).

Mindkét készítményt jól tolerálták a teltyomri vizsgálatban részt vett önkéntesek. A mellékhatás-profilok hasonlóak voltak a két vizsgálati készítmény esetében és az irodalomból ismert más fenofibrát készítményekével.

II.3 Farmakodinámia

A kemény kapszula hatóanyagának hatásmódja 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 referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens 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	1 Epekőbetegség (panaszt nem okozó)
	2 Hasnyálmirigy-gyulladás
	3 Izomgyengeség illetve izomkárosodás
	4 Gyógyszer-okozta májgyulladás
	5 A kreatinin mennyiségének növekedése a vérben
	6 Fényérzékenység
	7 Mélyvénás trombózis
	8 Súlyos bőrtünetek
	9 Intersticiális tüdőbetegség
Fontos lehetséges kockázatok	10 A szív-érrendszeri mellékhatások előfordulási valószínűségének növekedése nőknél, kombinált kezelés esetén
	11 A homocisztein mennyiségének növekedése a vérben
Hiányzó információ	12 Adagolás 18 éves életkor alatt
	13 Adagolás terhesség illetve szoptatás esetén
	14 Adagolás súlyos veseelégtelenség esetén
	15 Adagolás májkárosodott betegeknek

Farmakovigilancia terv: 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.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők 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.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Fenorec 267 mg kemény kapszula bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Lipanthyl 267 mg kapszulával (Fournier) a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a fenofibrát hatóanyag generikus készítménye. A kért javallat: adjuváns kezelés-ként diéta vagy egyéb nem gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, súlycsökkentés) kiegészítése-ként:

- súlyos hypertriglyceridaemia kezelésére alacsony HDL-koleszterin-szinttel vagy anélkül;
- kevert hyperlipidaemia kezelésére, amikor a sztatinkezelés ellenjavallt vagy nem tolerálható.

A Fenorec 267 mg kemény kapszula bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Lipanthyl 267 mg kapszulával (Fournier) a kérelmező bizonyította.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Gyógyszertárból kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: