

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Imunovir

1000 mg granulátum belsőleges oldathoz

(inozin-acedoben-dimepranol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Ewopharma International, s.r.o.

Kelt: 2021.03.22.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók az Imunovir alkalmazása előtt.....	5
Hogyan kell szedni az Imunovir-t?	6
Lehetséges mellékhatások	8
Hogyan kell az Imunovir-t tárolni?	9
Tudományos összefoglaló	10
I. BEVEZETÉS.....	11
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK.....	12
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag– Inozin-acedoben-dimepranol.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	15
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK	16
IV.1 Bevezetés.....	16
IV.2 Farmakokinetika.....	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	17
IV.6 Farmakovigilancia	18
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata.....	18
IV.6.4 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	19
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT	20
V.1 Összefoglalás.....	20
V.2 Osztályozás.....	20

V.3	Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	20
VI.	Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	21

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz 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 az Ewopharma International, s.r.o.

A készítmény hatóanyaga inozin-acedoben-dimepranol, melyből tasakonként 1000 mg-ot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit, szukralóz, povidon K30, citrom aroma.

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény (továbbiakban Imunovir) dobozonként 24 tasakot tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba. A tasakok csomagolása Pap50/Colle/ALU 9/Coex PE. A tasakok tartalma fehér vagy csaknem fehér, szabadon folyó, citrom illatú granulátum belsőleges oldathoz, amelyek vízben teljes mértékben feloldódnak.

Az Imunovir az úgynevezett közvetlenül ható vírusellenes szerek csoportjába tartozik. Az immunrendszerre hatva, a sejtes immunválaszt befolyásolva növeli a szervezet saját védekezőképességét; ugyanakkor gátolja a vírusok szaporodását is.

Az Imunovir, mint nem specifikus immunmodulátor, a szokásos antivirális vagy sebészeti kezelés kiegészítő terápiájaként immunkompetens betegeknél az alábbi vírusos fertőzésekben adható:

- bőr vagy nyálkahártya (genitális vagy orális) érintettségű humán papillomavírus (HPV)-fertőzések;
- szövődménnyel nem járó, ismétlődő, labiális vagy genitális *Herpes simplex* vírus okozta fertőzések;
- szövődménymentes *Herpes zoster* fertőzés (reaktíválódó HZV fertőzés);
- felső légúti vírusos infekciók kezelése (pl. akut rhinopharyngitis, akut pharyngitis, akut laryngitis, akut laryngopharyngitis);
- központi idegrendszert érintő neurológiai betegség (Szubakut szklerotizáló panencephalitis - SSPE) kezelése.

Az Imunovir készítmény kizárólag szájon át alkalmazható, a napi 4 g-os adag nem léphető túl.

A tasakot csak a felhasználás előtt szabad kinyitni, melyből vízzel az oldatot azonnal el kell készíteni és fogyasztani. A feloldást követően a gyógyszert későbbi használatra nem szabad eltenni.

Ha a beteg az oldatot nem fogyasztotta el azonnal, a megmaradt oldatot ki kell önteni.

Tudnivalók az Imunovir alkalmazása előtt

Ne szedje az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítményt

- aki allergiás az inozin-acedoben-dimepranolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek aktuálisan zajló köszvényes rohama van;
- akinél a szérumhúgysavszint (laborvizsgálattal mutatható ki) kórosan emelkedett.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- akinek valamilyen vese- vagy húgykőbetegsége van;
- aki bármilyen egyéb betegségben szenved;
- akinek korábban köszvénye, magas húgysavszintje a vérben, vesekőve vagy károsodott veseműködése volt;
- aki már inozin-acedoben-dimepranol kezelés alatt áll . Esetükben rendszeres vérképvizsgálatot és vese-, valamint májfunkció ellenőrzést kell végezni. Tartós kezelésben részesülőknél vesekővesség alakulhat ki.
- aki allergiás reakció tüneteit észleli, úgymint bőrkiütést, viszketést, nehézlégzést, illetve az arc, ajak, torok vagy nyelv duzzanatát. Ilyen esetben azonnal abba kell hagyni a kezelést és a kezelőorvosához kell fordulni.

Az Imunovir-kezelés megkezdése előtt minden ilyen esetben tájékoztatni kell a kezelőorvost.

Időszakonként, a kezelőorvos által meghatározott időpontokban laboratóriumi ellenőrző vizsgálatok lehetnek szükségesek.

Bizonyos humán papillóma vírus (HPV) fertőzés esetén sebészeti kezelésre lehet szükség, ezt a kezelőorvos fogja javasolni.

Egyéb gyógyszerek és az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Más gyógyszer egyidejűleg csak orvosi előírásra szedhető, mivel együttes alkalmazásuk során módosulhat a gyógyszerek hatása.

Tájékoztassa a kezelőorvost, aki az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek;
- húgysavképződést gátló vagy húgysavürítést fokozó gyógyszerek;
- vízhajtók;
- zidovudin (HIV fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

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

Terhesség esetén és a szoptatás teljes időszaka alatt a gyógyszer szedése általában nem ajánlott. illetve a várható előnyök és lehetséges mellékhatások viszonya egyéni mérlegelést igényel, amelyről kezelőorvos fog dönteni.

A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy a beteg szedheti-e ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Imunovir nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Hogyan kell szedni az Imunovir-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény kizárólag szájon át alkalmazható.

A tasakot közvetlenül a felhasználás előtt kell kinyitni. Ha a tasak tartalma nem kerül azonnal felhasználásra, a nyitott tasakot a gyógyszerekre vonatkozó szabályok szerint kell megsemmisíteni.

A tasak tartalmát, az Imunovir granulátumot egy pohár, de legalább 1 dl hideg vagy szobahőmérsékletű vízben, közvetlenül a gyógyszer bevétele előtt kell feloldani. A tartalom jobb feloldódása érdekében a vizet el kell keverni.

Az oldatot nem szabad előre elkészíteni, feloldást követően a gyógyszert későbbi használatra nem szabad eltenni. Ha a beteg az oldatot nem fogyasztotta el azonnal, a megmaradt oldatot ki kell önteni.

A gyógyszer étkezés alatt vagy attól függetlenül bevehető, a napi adagot egyenlően, egész napra elosztva.

A készítmény ajánlott adagja

Felnőtteknek és időseknek:

napi 50 mg testtömeg-kilogrammonként, amit szájon át a nap során 3–4 egyenlő adagra elosztva kell bevenni. Általában napi 3 gramm (napi háromszor 1 tasak), legfeljebb napi 4 gramm (napi négyszer 1 tasak).

Több, mint 60 kg testsúlyú gyermekeknek és serdülőknek:

az ajánlott adag napi 50 mg testtömeg-kilogrammonként, általában napi 3 g, legfeljebb napi 4 g (napi 3-4-szer egy tasak).

A napi 4 g-os adag nem léphető túl.

A kezelőorvos fogja a beteg számára megfelelő adagot meghatározni a testsúlya és állapota alapján. A kezelőorvos fogja azt is megmondani, mennyi ideig kell alkalmazni a gyógyszert. Fontos, hogy a gyógyszert az előírt időszak során mindvégig szedje a beteg, még akkor is, ha a betegség tünetei elmúlnak azelőtt, hogy az összes tasakot felhasználta volna.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Imunovir -t vett be?

Mindeddig túladagolásról nem számoltak be. Aki a kelleténél több tasakot vett be, az forduljon kezelőorvosához.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Imunovir-t?

Aki elfelejtette bevenni az Imunovir-t, csak folytassa a szokásos adagolást az ebben a tájékoztatóban leírtak szerint. A kihagyott adag pótlására nem alkalmazható kétszeres adag.

Mit tegyen, aki idő előtt abbahagyja az Imunovir szedését?

Aki megszakítja vagy túl korán abbahagyja a kezelést, tisztában kell lennie azzal, hogy a kívánt hatást esetleg nem éri el vagy a tünetei újra rosszabbodni fognak. A kezelés abbahagyása előtt a beteg beszéljen kezelőorvosával.

Akinek bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Lehetséges mellékhatások

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

Az Imunovir-t szedő betegeknél tapasztalt mellékhatások lentebb előfordulási gyakoriságuk szerint nagyon gyakori, gyakori és nem gyakori kategóriákba csoportosítva olvashatóak.

Minden gyógyszer okozhat allergiás reakciót, bár a súlyos allergiás reakciók nagyon ritkák.

Azonnal értesíteni kell a kezelőorvost, ha a beteg

- bármilyen váratlan ziháló légzést,
- légzési nehézséget,
- a szemhéjak, az arc vagy az ajkak duzzanatát,
- kiütést vagy viszketést (különösen az egész testre kiterjedő) tapasztal.

Az alábbi mellékhatásokat jelentették még:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a vizelet és a vér húgysavszintjének átmeneti megemelkedése, amely a kezelés befejezése után néhány nappal normalizálódik.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás, szédülés;
- hányinger, hányás, gyomortáji kellemetlen érzés;
- bőrkiütés, viszketés;
- ízületi fájdalom;
- fáradtságérzés, rossz közérzet;
- megnövekedett májenzimértékek, karbamid nitrogén-szint a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- idegesség;
- alvászavar (aluszékonyság, álmatlanság);
- hasmenés, székrekedés;
- a vizelet mennyiségének megnövekedése.

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

- az arc, ajkak, szemhéj vagy torok duzzanata (angioödéma); csalánkiütés; allergiás reakció; egész testet érintő allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- szédülés;
- gyomortáji és hasi fájdalom;
- bőrpír.

Hogyan kell az Imunovir-t tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer a feloldást követően azonnal felhasználandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. szeptember 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A forgalomba hozatali engedély Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (12) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, családbővítés, hozzájáruló nyilatkozatot adó (informed consent beadvány) került kiadásra.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Ewopharma International, s.r.o.

A készítmény hatóanyaga: inozin-acedoben-dimepranol

A hozzájáruló nyilatkozatot adó hivatkozás alapját az Isoprinosine 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény (Ewopharma International, s.r.o. engedélyezés dátuma 1987.01.01) dokumentációja jelenti, mint referencia termék. A benyújtott dokumentáció alapján az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény és a referencia gyógyszer bioegyenértékűsége bizonyított.

Az inosine pranobex farmakoterápiás csoportja: közvetlenül ható vírusellenes szerek.
ATC kód: J05AX05

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény, mint egy nem specifikus immunmodulátor, a szokásos antivirális vagy sebészeti kezelés kiegészítő terápiájaként immunkompetens betegeknél az alábbi vírusos fertőzésekben adható:

- bőr vagy nyálkahártya (genitális vagy orális) érintettségű humán papillomavírus (HPV)-fertőzések (pl. Condyloma acuminatum);
- szövődménnyel nem járó, ismétlődő, labiális vagy genitális Herpes simplex vírus okozta fertőzések;
- szövődménymentes Herpes zoster fertőzés (reaktíválódó HZV fertőzés);
- felső légúti vírusos infekciók kezelése (pl. akut rhinopharyngitis, akut pharyngitis, akut laryngitis, akut laryngopharyngitis);
- szubakut szklerotizáló panencephalitis (SSPE) kezelésére is javallt.

A készítmény alkalmazásának, adagolásának részletei az alkalmazási előírásban olvashatóak.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény inozin-acedoben-dimepranol tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (12) informed consent. Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény az Isoprinosine 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény second brand-je.

II.2 Hatóanyag– Inozin-acedoben-dimepranol

Az inozin-acedoben-dimepranol hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

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.

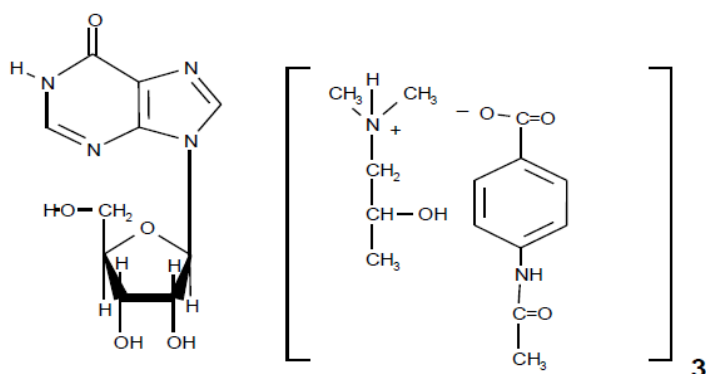
A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, oldékonyság, oldat tisztaság, oldat színe, pH, azonosság, víztartalom, maradékoldószer, szulfát-hamu, rokonvegyületek, hatóanyag-tartalom, mikrobiológiai tisztaság, részecskeméret.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Nemzetközi szabadnév (INN): Inosine acedoben dimepranol

Kémiai név: az 1-dimetilamino-2-propanol p-acetamidobenzoát sójának és a β -inozinnak 3:1 arányú keveréke

Szerkezet:



Az inozin-acedoben-dimepranol kristályos fehér por, 10 %-os (w/v) vizes oldata részecskéktől mentes. Az inozin molekula polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során a kétféle polimorf forma mindig azonos arányban keletkezik.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 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 újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme:

Fehér vagy csaknem fehér, szabadon folyó, citrom illatú granulátum, amely vízben teljes mértékben feloldódik.

Csomagolása: Pap50/Colle/ALU 9/Coex PE tasak

A gyógyszerészeti fejlesztés célja családbővítés, egy újabb gyógyszerforma kifejlesztése, nagyobb hatáserősségben. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mannit, povidon K30, szukralóz, citrom aroma.

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv 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 megfelelése 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 készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó 10/2011 EC irányelvnek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást. A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény 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 készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

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

III.2 Farmakológia

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (26 May 2016 EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use').

A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál. A környezeti kockázat becslés így nem szükséges.

III.3 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Az Isoprinosine 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz (Ewopharma International, s.r.o.) készítményre hivatkozó, ún. informed consent beadvány esetében nem szükséges állatkísérleteken és emberen végzett új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az inosine pranobex farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény inosine pranobex hatóanyagot tartalmaz, mely immunmodulátor – vírusellenes készítmény. Az immunrendszerre hatva, a sejtes immunválaszt befolyásolva növeli a szervezet saját védekezőképességét; ugyanakkor gátolja a vírusok szaporodását is.

IV.2 Farmakokinetika

A kérelmező egy egyszeres dózisé, egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, kétlépcsős, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú, keresztezett éhgyomri vizsgálat, legalább 3 nap kimosási periódussal, egészséges felnőtt önkéntesekben, melyet a Quinta Analytica s.r.o. csehországi vizsgálati helyszínén végeztek. Mindkét esetben legalább 10 óra éhezés után történt a kezelés a vizsgálati készítményekkel, ülő helyzetben, a randomizációs sémának megfelelően:

- Teszt: 1 x dózis az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz (gyártó: Lusomedica-menta, 1 tasak por, 1 g hatóanyag) feloldva 200 ml vízben, szájon át.
- Referencia: 1 x 2 db Isoprinosine 500 mg tabletta (gyártó: Ewopharma International. s.r.o., 2 tabletta, 2x 500 mg = 1 g hatóanyag) 200 ml vízzel, szájon át történő bevétellel.

A kétlépcsős vizsgálati elrendezés miatt 24 önkéntes teljesítette a vizsgálatot.

A bioanalitikai mérések a szérumban N,N-dimetilamino-2-propanol és p-acetamido-benzoosav koncentrációján alapultak, a méréseket validált HPLC/MS/MS módszerekkel végezték.

A bioekvivalencia kritériumban alkalmazott 94.12% konfidencia intervallum az ún. 'Potvin B' módszerrel lett meghatározva, amely a többlépcsős bioekvivalencia vizsgálatok esetén megfelelően szigorúbb statisztikai eljárás az összesített elsőfajú hiba (5%) szinten tartására.

Eredmények:

N,N-dimetilamino-2-propanol:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/ Ref	Confidence Intervals %		CV%
		Lower	Upper	
AUC(0-t) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.9908	95.75	102.52	20.82
Cmax($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1.0195	94.55	109.93	22.03

p-acetamido-benzoosav:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/ Ref	Confidence Intervals %		CV%
		Lower	Upper	
AUC(0-t) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1.0612	95.38	118.06	47.96
Cmax ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1.0690	91.54	124.84	40.94

Mindkét vizsgálati készítményt nagyon jól tolerálták a vizsgálatba bevont önkéntesek, nemkívánt hatást nem jelentettek a vizsgálat során. A bioekvivalencia kritériumok teljesültek mindkét elsődleges farmakokinetikai paraméterre a klasszikus, 80.00-125.00% elfogadási tartomány szerint.

Konklúzió a bioekvivalencia vizsgálatához:

A benyújtott bioekvivalencia vizsgálat alapján az egyszeres dózisban alkalmazott 1 tasak Isoprinosine 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz és az originális 2 darab Isoprinosine 500 mg tabletta bioekvivalensnek tekinthető egészséges felnőttekben éhgyomri körülmények között.

IV.3 Farmakodinámia

Az inosine pranobex hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Jelen informed consent beadvány esetében erre nincs szükség.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be, mely jelen beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az inosine pranobex mellékhatásprofilja jól ismert. A hozzájáruló nyilatkozatot adó (informed consent) beadvány esetében új biztonsági kockázat nem valószínű.

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely jelen beadvány esetén nem követelmény.

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

Verziószám: 5.1 , Aláírás dátuma: 2020. 06. 19.

IV.6.3 A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs.
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs.
Hiányzó információ	Nincs.

Mivel a hatóanyag (inozin-acedoben-dimepranol) tulajdonságai és kockázatai jól dokumentáltak, az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz alkalmazásával kapcsolatban jelenleg nincs olyan fontos – ismert vagy lehetséges - kockázat vagy hiányzó információ, amelyek megismeréséhez vagy jellemzéséhez további speciális kockázatkezelési tevékenységekre lenne szükség.

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.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.4 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 közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A kérelmező által benyújtott bioekvivalencia vizsgálat alapján a teszt-készítmény Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz és a referens Isoprinosine 500 mg tableta bioekvivalensnek tekinthető.

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A kérelem jogalapja informed consent az inozin-acedoben-dimepranol szájon keresztül alkalmazandó, granulátum belsőleges oldathoz gyógyszerformájú generikus készítményére. A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (12) bekezdése által előírt követelményeknek.

A referenciatermék és a hozzájáruló nyilatkozatot adó hivatkozás alapja az Isoprinosine 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény (Ewopharma International, s.r.o. engedélyezés dátuma 1987.01.01) dokumentációja. A benyújtott dokumentáció alapján az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény és a referencia gyógyszer bioegyenértékűsége bizonyított.

Az inozin-acedoben-dimepranolra vonatkozó széles körű klinikai tapasztalat bizonyítja a hatóanyag terápiás értékét, ezért forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt az alábbi indikációban:

Az Imunovir 1000 mg granulátum belsőleges oldathoz készítmény mint egy nem specifikus immunmodulátor, a szokásos antivirális vagy sebészeti kezelés kiegészítő terápiájaként immunkompetens betegeknél az alábbi vírusos fertőzésekben adható:

- bőr vagy nyálkahártya (genitális vagy orális) érintettségű humán papillomavírus (HPV)-fertőzések (pl. Condyloma acuminatum);
- szövődménnyel nem járó, ismétlődő, labiális vagy genitális Herpes simplex vírus okozta fertőzések;
- szövődménymentes Herpes zoster fertőzés (reaktíválódó HZV fertőzés);
- felső légúti vírusos infekciók kezelése (pl. akut rhinopharyngitis, akut pharyngitis, akut laryngitis, akut laryngopharyngitis);
- szubakut szklerotizáló panencephalitis (SSPE) kezelésére is javallt.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A terápiás haszon/kockázat értékelése pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött 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:
Módosítás – Nemzeti IA.	OGYÉI/75638/2020	igen	2020.12.22	2021.03.02		
Módosítás – Nemzeti IB.	OGYÉI/75636/2020		2021.01.05			
Törzskönyvi törlés, visszavonás kérelemre	OGYÉI/10716/2021		2021.02.16	2021.03.12	Engedélyezve	