

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Valganciklovir Onkogen

450 mg filmtabletta

(valganciklovir-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.

Kelt: 2020.12.15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Valganciklovir Onkogen alkalmazása előtt.....	4
Hogyan kell alkalmazni az Valganciklovir Onkogen-t?.....	6
Lehetséges mellékhatások	8
Hogyan kell a Valganciklovir Onkogen-t tárolni?	10
Tudományos összefoglaló	11
I.BEVEZETÉS.....	12
II.MINŐSÉGI SZEMPONTOK	13
II.1 Bevezetés	13
II.2 Hatóanyag.....	13
II.3 Gyógyszerkészítmény.....	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III.NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	16
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	17
III.4 Toxikológia.....	17
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	18
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	18
IV.KLINIKAI SZEMPONTOK	19
IV.1 Bevezetés	19
IV.2 Farmakokinetika	19
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	19
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	20
IV.3 Farmakodinámia	22
IV.4 Klinikai hatásosság	22
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	22
IV.6 Farmakovigilancia	23
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	23
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	23
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	23
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	23

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT	24
V.1 Összefoglalás	24
V.2 Osztályozás	24
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	24
VI.Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét	25

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából. Az Intézet a beadványt megfelelőnek találta, majd kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

A készítmény hatóanyaga 450 mg valganciklovir, 496,3 mg valganciklovir-hidroklorid formájában filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

- tablettában: povidon K30, kroszpovidon (A típusú), mikrokristályos cellulóz (Type 102), sztearinsav 50.
- filmbevonat összetevői: hipromellóz 3cps, 6cps, titán-dioxid (E171), makrogol 400, vörös vas-oxid (E172) és poliszorbát 80.

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta (továbbiakban Valganciklovir Onkogen) rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „450” felirattal. A csomagolásban található, zárófóliával és gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal ellátott fehér HDPE tablettatartály 60 db filmtablettát tartalmaz.

A Valganciklovir Onkogen a gyógyszerek egy olyan csoportjába tartozik, melyek közvetlenül megakadályozzák a vírusok szaporodását. A szervezetben a tablettá hatóanyagából a valganciklovirból ganciklovir keletkezik. A ganciklovir meggátolja egy vírus, a citomegalovírus (CMV) szaporodását, és azt, hogy ez a kórokozó egészséges sejteket támadjon meg. A legyengült immunrendszerű betegeknél a CMV a test szerveit megfertőzheti. Ez életveszélyes is lehet.

A gyógyszer a következő esetekben alkalmazható:

- a szem ideghártya (retina) CMV fertőzésének kezelésére, mely a szerzett immunhiányos betegségben (AIDS) szenvedő felnőtt betegeknél lép fel. A szem ideghártyájának (retina) CMV fertőzése látásproblémákat, sőt akár vakságot is okozhat.
- a CMV fertőzés megelőzésére, olyan szervátültetésben részesült felnőtteknél és gyermekeknél, akiknek nincs CMV fertőzésük, de CMV-vel fertőzött egyéntől kapták az átültetett szervet.

Tudnivalók a Valganciklovir Onkogen alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Valganciklovir Onkogen annál a betegnél, aki:

- allergiás a valganciklovirra, a ganciklovirra, valaciklovirra, aciklovirra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.
- szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A beteg tájékoztassa kezelőorvosát jelenlegi vagy múltbeli egészségügyi problémáiról, beleértve a következőket is:

- allergia az aciklovirral, penciklovirral, valaciklovirral vagy famciklovirral szemben. Ezek egyéb, vírusfertőzések kezelésére használt gyógyszerek.
- vérében alacsony a fehérvérsejtszám, vörösvértestszám vagy vérlemezkeszám (utóbbinak a véralvadásban van szerepe). A kezelőorvos vérvizsgálatokat fog végezni a Valganciklovir Onkogen filmtabletta szedése előtt és a szedése során többször is.
- sugárkezelést kap vagy hemodialízisben részesül.
- veseműködési zavarai vannak. A kezelőorvos kisebb adag bevitelét írhatja elő, és gyakran vérvizsgálatokat végezhet a kezelés során.
- jelenleg ganciklovir kapszulát szed, és a kezelőorvos át akarja állítani Valganciklovir Onkogen filmtablettára. Fontos, a kezelő orvos által felírt adag alkalmazása, mert túlادagolás fordulhat elő.

Egyéb gyógyszerek és a Valganciklovir Onkogen

Feltétlenül tájékozni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Más gyógyszerek egyidejű szedése a Valganciklovir Onkogen-nel befolyásolhatja a véráramba jutó gyógyszer mennyiségét, vagy káros hatásokat válthat ki. Különleges elővigyázatosságot igényelnek bizonyos gyógyszerek - többek között az alábbiak – kölcsönhatásba léphetnek a valganciklovirral:

- imipenem-cilasztatin (egy antibiotikum). A Valganciklovir Onkogen-nel együtt szedve görcsrohamokat válthat ki
- zidovudin, didanozin, lamivudin, sztavudin, tenofovir, abakavir, emtricitabin vagy hasonló típusú, az AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- adefovir, vagy bármely más, a hepatitisz B kezelésére alkalmazott gyógyszer
- probenecid (köszvény elleni gyógyszer). A probenecid és Valganciklovir Onkogen együttes alkalmazása növelheti a ganciklovir mennyiségét a vérben
- mikofenolát-mofetil, ciklosporin vagy takrolimus (transzplantáció után alkalmazzák)
- vinkrisztin, vinblasztin, doxorubicin, hidroxizurea vagy hasonló típusú, daganatos betegségek kezelésére használt gyógyszerek
- trimetoprim, trimetoprim/szulfa kombinációk és dapszon (antibiotikumok)
- pentamidin (parazita vagy tüdőfertőzések kezelésére használt gyógyszerek)
- flucitozin vagy amfotericin-B (gomba-ellenes szerek)

A Valganciklovir Onkogen egyidejű bevétele étellel és itallal

A tablettát étkezés közben kell bevenni. Ha a beteg valamilyen ok miatt nem tud enni, a Valganciklovir Onkogen adagját mégis a szokásos adagolásnak megfelelően vegye be.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség során akkor szedhető a Valganciklovir Onkogen, ha a kezelőorvos úgy dönt, hogy a kezelés feltétlenül szükséges. A kezelőorvost tájékoztatni kell, ha a beteg gyermeket vár vagy gyermekvállalást tervez. Terhesség során a Valganciklovir Onkogen szedése a magzat károsodását okozhatja.

A Valganciklovir Onkogen nem szedhető szoptatás idején. Ha a kezelőorvos előírja a Valganciklovir Onkogen-kezelés megkezdését, a szoptatást a tabletták szedése előtt abba kell hagyni.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Valganciklovir Onkogen szedése alatt és még legalább 30 napig a kezelés befejezését követően.

Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere teherbe eshet, óvszert kell alkalmazniuk a Valganciklovir Onkogen szedése alatt, és még 90 napig a kezelés befejezése után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédülés, fáradtság, reszketés vagy zavartság jelentkezik a gyógyszer szedése alatt, tartózkodni kell a gépjárművezetéstől, szerszámok használatától illetve gépek kezelésétől.

Hogyan kell alkalmazni az Valganciklovir Onkogen-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben kérdése merül az adagolást illetően, forduljon a kezelőorvosához.

Szigorúan csak a kezelőorvos által előírt számú tablettát szabad bevenni a túladagolás elkerülése érdekében.

A tablettákat óvatosan kell kezelni. Nem szabad kettétörni vagy összetörni őket. Egészben kell bevenni, és amennyiben lehetséges, étkezés közben.

Ha a beteg törött tablettát érint, alaposan kezet kell mosnia szappannal és vízzel. Ha a tablettából származó por szembe kerül, alaposan ki kell mosni a szemet steril vízzel, vagy ha ez nem elérhető, normál csapvízzel.

Alkalmazása felnőtteknél:

CMV betegség megelőzése transzplantált betegeknél

A gyógyszer szedését a transzplantáció után 10 napon belül el kell kezdeni. A szokásos adag kettő darab filmtabletta naponta egyszer. Az átültetést követően ezt az adagot kell folyamatosan szedni legfeljebb 100 napig. Veseátültetésen átesett betegnek a kezelőorvosa javasolhatja, hogy 200 napig szedje a filmtablettát.

Aktív CMV retinitisz (szemideghártya-gyulladás) kezelése AIDS betegeknél (indukciós kezelésnek hívják)

A szokásos adag kettő darab Valganciklovir Onkogen filmtabletta naponta kétszer 21 napig (három hét).

Ez a dózis nem javasolt 21 napnál tovább, kivéve, ha a kezelőorvos ezt tanácsolja, mivel az esetleges mellékhatások kialakulásának veszélye így megnövekedhet.

Tartós kezelés az aktív gyulladás visszatérésének megelőzésére CMV retinitiszes AIDS betegeknél (fenntartó kezelésnek hívják)

A szokásos adag kettő darab filmtabletta naponta egyszer. A filmtablettákat minden nap lehetőleg azonos időpontban kell bevenni. A kezelőorvos tájékoztatni fogja a beteget arról, hogy meddig kell a Valganciklovir Onkogen szedését folytatnia. Ha a retinitisz rosszabbodik ezen adag alkalmazása során, kezelőorvos javasolhatja a fenti indukciós kezelés megismétlését, vagy dönthet arról, hogy más gyógyszert kell szedni a CMV-fertőzés kezelésére.

Idős betegek

A Valganciklovir Onkogen-t nem vizsgálták idős betegeknél.

Vesebetegek

Ha a beteg veséje nem működik megfelelően, a kezelőorvos előírhatja, hogy kevesebb Valganciklovir Onkogen filmtablettát vegyen be minden nap, vagy előfordulhat, hogy tablettáit csak bizonyos napokon kell bevennie. Nagyon fontos, hogy a beteg mindig csak annyi tablettát vegyen be, amennyit a kezelőorvos előírt.

Májbetegek

A Valganciklovir Onkogen-t nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

CMV betegség megelőzése transzplantált betegeknél

Gyermekeknek a gyógyszer szedését a transzplantáció után 10 napon belül el kell kezdeni. Az adag a gyermek testméreteitől függően változik, és azt naponta egyszer kell bevenni. A kezelőorvos fogja meghatározni a legmegfelelőbb adagot a gyermeke magassága, testtömege és vese-funkciója alapján. Ezt az adagot kell folyamatosan szedni legfeljebb 100 napig. Ha a gyermek veseátültetésen esett át, a kezelőorvos javasolhatja, hogy 200 napig szedje az adagot.

Azoknál a gyermekeknél, akik nem tudják lenyelni a Valganciklovir Onkogen filmtablettát, a valganciklovir tartalmú por belsőlegesen oldathoz alkalmazható.

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

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy egy kórházzal, ha több tablettát vett be, vagy úgy gondolja, hogy többet vehetett be a kelleténél. Az előírtnál több tablettát bevétele súlyos mellékhatásokat válthat ki, különösen a vérképzőszerveket és a vesét érintő mellékhatásokat. Ezek miatt akár kórházi kezelésre is szüksége lehet.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Valganciklovir Onkogen-t?

Aki elfelejtette bevenni a tablettát, vegye be a kimaradt adagot, amint eszébe jut, majd vegye be a következő adagot, amikor esedékes. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

Mit tegyen, aki idő előtt abbahagyja a Valganciklovir Onkogen szedését?

A gyógyszer szedését nem szabad abbahagyni, kivéve, ha a kezelőorvos úgy rendeli.

Lehetséges mellékhatások

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

A következő mellékhatások fordulhatnak elő a gyógyszer alkalmazásakor:

Allergiás reakciók

Minden 1000 beteg közül legfeljebb 1 esetben előfordulhat hirtelen és súlyos valganciklovirral szembeni allergiás reakció (anafilaxiás sokk). Abba kell hagyni a Valganciklovir Onkogen szedését és felkeresni a legközelebbi kórház baleseti és sürgősségi osztályát, ha az alábbiak közül bármelyiket tapasztalható:

- bőrből kiemelkedő, viszkető bőrkiütés (csalánkiütés),
- a torok, az arc, az ajkak és a száj hirtelen duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat,
- a kezek, lábak vagy bokák hirtelen megduzzadása.

Súlyos mellékhatások:

Azonnal értesíteni kell a kezelőorvost, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike tapasztalható. A kezelőorvos leállíthatja a Valganciklovir Onkogen-kezelést, a betegnek pedig sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint 1 betegnél fordulhat elő):

- alacsony fehérvérsejtszám – fertőzés tüneteivel jár, például torokfájás, szájfekélyek vagy láz
- alacsony vörösvérsejtszám – tünetei lehetnek többek között a légszomj vagy a fáradtságérzés, szívdobogás-érzés vagy sápadt bőrszín

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- vérmérgezés (szepszis) – tünetei lehetnek többek között a láz, a hidegrázás, a szapora szívverés, a zavartság és az elkent beszéd
- alacsony vérlemezkeszám – tünetei lehetnek többek között a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy véraláfutások, vér a vizeletben vagy a székletben, a vérző íny, a vérzés súlyos is lehet
- súlyosan alacsony vérsejtszám
- hasnyálmirigy-gyulladás – tünete a heves hasi fájdalom, amely a hátba sugárzik
- görcsök

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- nem megfelelő vérsejtképzés a csontvelőben
- hallucinációk – valótlan dolgok hallása vagy látása
- kóros gondolatok vagy érzések, valóságvesztés
- veseelégtelenség

A valganciklovir- vagy ganciklovir-kezelés során előfordult mellékhatások a következők:

Egyéb mellékhatások

Tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyike észlelhető:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint 1 betegnél fordulhat elő):

- Candida gomba okozta fertőzés, pl. szájpenész
- felsőlégtúti fertőzés (pl. arcüreggyulladás, mandulagyulladás)
- étvágytalanság
- fejfájás
- köhögés
- légszomj
- hasmenés
- hányinger és hányás
- hasi fájdalom
- ekcéma
- fáradtság
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- influenza
- húgyúti fertőzés, melynek tünetei lehetnek a láz, a gyakoribb vizeletürítési inger, a fájdalmas vizeletürítés
- bőrfertőzés vagy a bőr alatti kötőszövet fertőzése
- enyhe allergiás reakció – tünete lehet a vörös, viszkető bőr
- testsúlycsökkenés
- depresszió, nyugtalanság, zavartság
- alvászavar
- gyenge vagy zsibbadt kéz vagy lábfej, ami kihat az egyensúlyára
- tapintás érzet megváltozása, bizsergő, csiklandozó, szúrkáló vagy égető érzés
- ízérzet megváltozása
- hidegrázás
- szemgyulladás (kötőhártyagyulladás), szemfájdalom, látászavar
- fülfájás
- alacsony vérnyomás, ami szédülést vagy ájulást okozhat
- nyelési problémák
- székrekedés, puffadás, emésztési zavar, gyomorfájdalom, feszülő érzés a hasban
- szájüregi fekélyek
- máj-és vesefunkciós laborvizsgálatok kóros eredményei
- éjszakai izzadás
- viszketés, kiütés
- hajhullás
- hátfájás, izom-és ízületi fájdalmak, izomgörcsök
- szédülés, gyengeség vagy általános rossz közérzet.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- izgatottság
- izomremegés, reszketés
- sükettség
- szabálytalan szívverés
- csalánkiütés, száraz bőr
- vér a vizeletben
- férfi meddőség
- mellkasi fájdalom.

A szem belső rétegének leválása (retinaleválás) kizárólag a CMV fertőzés miatt Valganciklovir Onkogen-nel kezelt, AIDS-es betegeknél fordult elő.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél jelentett mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél jelentett mellékhatásokhoz.

Hogyan kell a Valganciklovir Onkogen-t tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. november 18-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. 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, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga: valganciklovir-hidroklorid.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-Egészségügyi Intézet engedélyezte a Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta készítménynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. Az originátor készítmény Magyarországon Valcyte 450 mg filmtabletta (Roche Nederland B.V. Hollandia) (törzskönyvi szám: OGYI-T-09016) néven van forgalomban.

A készítmény terápiás javallatai:

A Valganciklovir Onkogen cytomegalovirus (CMV) retinitis indukciós és fenntartó kezelésére ajánlott szerzett immunhiányban szenvedő (AIDS-es) felnőtt betegek számára, valamint CMV betegség megelőzésére javasolt olyan CMV-negatív felnőttek és gyermekek (születéstől 18 éves korig) számára, akik szolid szerv transzplantátumot kaptak CMV-pozitív donortól.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

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, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény valganciklovir-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia készítmény a Valcyte Tablets 450 mg (Patheon Inc.) filmtabletta volt.

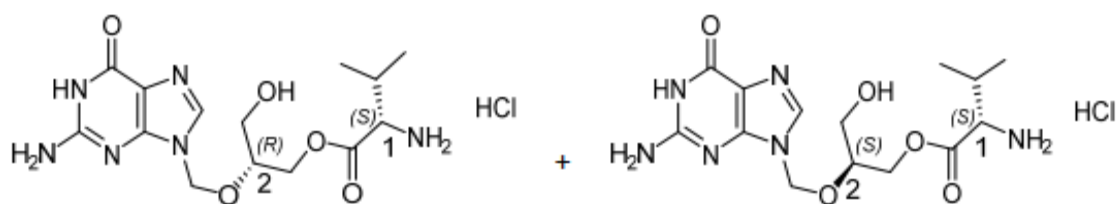
II.2 Hatóanyag

A valganciklovir-hidroklorid 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): valganciklovir

Kémiai név: L-valin, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-yl) metoxi]-3-hidroxi-propil észter, monohidroklorid

Szerkezet:



A valganciklovir-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér por, 96 %-os etanolban kevésbé oldódik, 2-propanolban, hexánban, acetonban és etil-acetátban gyakorlatilag oldhatatlan. A molekula kiralitás-centrumot tartalmaz. 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, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosítás, víztartalom, polimorfia, szulfáthamu, enantiomer tisztaság, tartalom (hatóanyag, HCl, L-valin), rokon vegyületek, diasztereomer arány, maradék oldószeres és katalizátorok.

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

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: rózsaszín, 17.1 ± 0.3 hosszú, 8.2 ± 0.3 mm széles és 6.1 ± 0.3 mm vastag, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmbevonatú tabletták, egyik oldalán mélynyomású „450” felirattal ellátva.

Csomagolása: PE/Al zárófoliával és gyermekbiztos polipropilén kupakkal lezárt fehér polietilén (HDPE) tabletták tartály.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális 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 eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: povidon K30, kroszpovidon (A típusú), mikrokristályos cellulóz (Type 102), sztearinsav 50. A filmbevonat összetétele: hipromellóz 3 cps, hipromellóz 6 cps, titán-dioxid (E171), makrogol 400, vörös vas-oxid (E172), poliszorbát 80.

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. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménykel való *in vitro* egyenértékűséget.

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

A 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 csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 36 hónap 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

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta 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

A valganciklovir farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény haszon-kockázat arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükség.

A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik, és 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 valganciklovir egy antivirális szernek, a ganciklovir L-valilnak az észter-származéka (prodrug).

A ganciklovir a 2'-deoxiguanozin szintetikus analógja, mely a herpes vírusok specifikus inhibitora, mivel a herpes vírusok replikációját gátolja in vitro és in vivo körülmények között. Ganciklovirra érzékeny humán vírusok közé tartoznak a humán cytomegalovírus (HCMV), a herpes simplex vírus 1 és -2 (HSV-1 és HSV-2), a humán herpes vírus-6, -7 és -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), az Epstein Barr vírus (EBV), a varicella-zoster vírus (VZV) és a hepatitis B vírus (HBV).

Orális adás után a valganciklovir a bélfal és a máj észterázai segítségével gyorsan és nagymértékben ganciklovirra és valinná metabolizálódik.

A ganciklovir a vírus-fertőzött sejtekben a virális foszfortranszferázok (pUL97 vírus protein kináz-homológok) hatására ganciklovir-monofoszfáttá foszforilálódik, majd ezt követően a gazdasajt celluláris kinázai tovább foszforilálják ganciklovir-trifoszfáttá. Az így képződött ganciklovir-trifoszfát szelektíven kötődik a vírus DNS-polimeráz enziméhez, és gátolja a virális DNS szintézisét (replikációját). A virális DNS-replikáció gátlása úgy történik, hogy a ganciklovir-trifoszfát kompetitíven gátolja a deoxiguanozin-trifoszfát (dGTP) virális DNS-be történő beépülését, és emellett – bár nem kifejezett láncterminátor – de ilyen hatást is megfigyeltek.

Minthogy a foszforiláció nagymértékben függ a virális kináztól, a ganciklovir foszforilációja elsősorban a vírus által megfertőzött sejtekben történik meg. A ganciklovir-trifoszfát intracellulárisan lassan metabolizálódik. Ez a folyamat a HSV- és HCMV-fertőzött sejtekben, az extracelluláris ganciklovir eltávolítása után 18 óra ill. 6 - 24 óra felezési idővel megy végbe.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyagra vonatkozóan a Kérelmező új farmakokinetikai vizsgálatokat nem végzett, ezek elvégzése nem is szükséges, mert a készítmény hatóanyaga egy jól ismert vegyület ismert kinetikai tulajdonságokkal.

Irodalmi hivatkozásként a Kérelmező a Valcyte Pharmacology FDA 2001 publikációjában megjelent in vitro felszívódási vizsgálat eredményeit ismerteti. Ebben a vizsgálatban in vitro kísérletben kutya, egér illetve human májszöveti kivonatokban vizsgálták a valganciklovir ganciklovirré történő hidrolízisének sebességét és szöveti lokalizációját és azt figyelték meg, hogy e három faj közül a human májszövet S9 frakciójában ment végbe leggyorsabban a valganciklovir hidrolízise. Mindhárom esetben egységű metaboliként jött létre a ganciklovir.

Vizsgálták továbbá a bélhámsejtekben található PEPT1 transzporter proteint expresszáló *Xenopus laevis* oocytákban a valganciklovir és a ganciklovir transzport folyamatait, és megállapították, hogy a ganciklovir nem, csakis a valganciklovir transzportálódik a sejtekbe. Ez a megfigyelés egyértelműen igazolja, hogy a valganciklovir szubsztrátja az intesztinális PEPT1 transzporternek, és ezzel lehet magyarázni azt, hogy a valganciklovir biohasznosulása miért sokkal nagyobb, mint a gancikloviré. A valganciklovir és ganciklovir farmakokinetikája minden vizsgált faj esetében lineáris volt az alkalmazott dózissal, és mindegyik vizsgált faj esetében a valganciklovir metabolizmusa gyorsan végbement.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület, jól ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

A valganciklovir a ganciklovir prodrugja, ezért a valganciklovir hatásai azonosak a ganciklovir hatásaival.

A nem-klinikai adatok alapján a hagyományos - farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és reprodukciós toxicitási - preklinikai vizsgálatok során a következő toxikus hatások voltak észlelhetőek: gonadotoxicitás (heresejt veszteség) és nephrotoxicitás (uraemia, sejtdegeneráció), melyek irreverzibilisnek, míg a myelotoxicitás (anaemia, neutropenia, lymphocytopenia) és gastrointestinalis toxicitás (nyálkahártya-sejt nekrosis) reverzibilisnek bizonyultak.

A ganciklovir mutagén hatású volt egér lymphoma sejteken és clastogen hatású volt emlőssejteken. Ezek az eredmények konzisztensek az egereken ganciklovirrel végzett karcinogenitási vizsgálat pozitív eredményével. A ganciklovir karcinogén hatású lehet.

További vizsgálatok azt mutatták, hogy a ganciklovir teratogén, embriotoxikus hatású, valamint gátolja a spermatogenezist (azaz hím fertilitást károsító hatású) és a nőstény fertilitást.

Állatkísérletekből származó adatok alapján a ganciklovir kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00, valamint EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev.1. 2016). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

A Valganciklovir Onkogen forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A valganciklovir a ganciklovir L-valil észtere, így a ganciklovir prodrugja.

A ganciklovir egy 2'-deoxiguanozin szintetikus analóg, mely a herpes vírusok replikációjának gátlása révén fejt ki antivirális hatását, így bizonyos herpes vírus fertőzések kezelésében hatékony gyógyszer. Humán vírusok közül a következő vírusok érzékenyek ganciklovirre: humán cytomegalovírus (HCMV), a herpes simplex vírus 1 és -2 (HSV-1 és HSV-2), a humán herpes vírus-6, -7 és -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), az Epstein Barr vírus (EBV), a varicella-zoster vírus (VZV) és a hepatitis B vírus (HBV).

Orális adás után a valganciklovir a bélben és a májban gyorsan hidrolizálódik ganciklovirrá és valinná. A ganciklovir a herpes vírus által fertőzött sejtekben a virális protein-kinázok révén előbb monofoszfáttá, majd ezt követően a celluláris kinázok révén trifoszfáttá foszforilálódik. Az így képződött ganciklovir-trifoszfát szelektíven kötődik a vírus DNS-polimeráz enziméhez, beépül a replikálódó vírus-DNS-be, ahol megakadályozza vagy terminálja a DNS-lánc további növekedését, ezáltal pedig a vírus replikációját.

A valganciklovir és ganciklovir humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A beadvány a referencia-készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A valganciklovir farmakokinetikai jellemzőit HIV- ill. CMV-szeropozitív betegeknél, valamint vagy AIDS ben, vagy CMV retinitisben szenvedő vagy szolid szerv átültetésén átesett betegeknél értékelték.

A valganciklovir orális adást követően jól felszívódik a gastrointestinalis rendszerből, majd nagyon gyorsan és nagymértékben alakul át a bélfalban és a májban ganciklovirrá. Az orálisan adott valganciklovirból származó ganciklovir biohasznosulása kb. 60% értéket mutat a teljes vizsgált populációban, és az így elért ganciklovir-expozíció hasonló az intravénás beadás utáni vérszinthez. Ha a valganciklovirt étkezéskor adták, magasabb biohasznosulási értékeket kaptak, mint akkor, amikor éhgyomri bevétel történt. A ganciklovir plazma-koncentrációjának inter-individuális különbségei is csökkennek, ha a valganciklovirt étkezés közben veszik be. Ezért a Valganciklovir Onkogen étkezés közbeni adagolása ajánlott.

A valganciklovir gyorsan és nagymértékben elhidrolizálódik ganciklovirrâ, még mielőtt a valganciklovir jelentős szisztémás szinteket érhetne el. Egyéb metabolitokat nem észleltek. A vírus-fertőzött sejtekben végbemenő foszforiláción kívül a ganciklovir önmagában nem metabolizálódik jelentős mértékben.

A valganciklovir szinte teljes mértékben ganciklovir formájában a vesén keresztül, glomeruláris filtrációval és aktiv tubuláris szekrécióval ürül ki a szervezetből. A ganciklovir átlagos terminális eliminációs fél-életideje ($t_{1/2\beta}$), napi egyszeri, 900 mg valganciklovir orális bevitelét követően, kb. 4 óra (egészséges önkéntesekben, valamint CMV- ill. HIV-szeropozitív betegekben), illetve kb. 6 óra a szív-, vagy vese-, vagy vese és hasnyálmirigy-, vagy a máj-transzplantált betegekben.

A vesefunkció romlása következtében csökkenhet a valganciklovirból származó ganciklovir clearance-e, ennek megfelelően nőhet a terminális felezési idő. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás szükséges.

A májkárosodás nem kellene, hogy befolyásolja a ganciklovir farmakokinetikáját, mert a vesén keresztül ürül, tehát májkárosodás esetén nincs szükség speciális adagolási javaslatra.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A referens készítmény: Valcyte 450 mg filmtabletta (gyártó: Roche Hellas, Görögország)

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait egy egyszeres dózisú, randomizált, nyílt, két-periódusú, két-szekvenciás, keresztezett pivotális bioekvivalencia vizsgálatban hasonlították össze a referens Valcyte 450 mg filmtablettával, egészséges felnőtt önkénteseken, teltgyomri körülmények között.

Az első és második periódusban legalább 10 óra éhezést követően, egy magas zsír és kalória tartalmú reggeli elfogyasztása után 30 perccel, 240 ml vízzel történt a készítmények bevétele az alábbi módon:

- Teszt: 1x 2 db Valganciklovir 450 mg filmtabletta vagy
- Referencia: 1x 2 db Valcyte 450 mg filmtabletta

Összesen 42 önkéntest vontak be a vizsgálatba, amelyből 37 alany teljesítette mindkét kezelést.

GCP követelmények

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

Az önkéntesek vérmintáinak valganciklovir és ganciklovir koncentrációját is meghatározták. A mérésekhez használt bioanalitikai módszerek megfelelően validáltak voltak.

Az eredmények kiértékelése

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében mind az inaktív prodrug (valganciklovir) és az aktív metabolit (ganciklovir) tekintetében: AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-inf} , Kel , $t_{1/2}$, $AUC_{\%Extrapolation}$

Bioekvivalencia kritérium:

Az ln-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt (T) és referencia (R) kezelések geometriai LS (least squares) átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne legyen a 80.00-125,00%-os elfogadási tartományban a valganciklovirre vonatkozóan.

Az eredményeket az alábbi táblázatok szemléltetik:

Valganciklovir:

Parameter (Unit)	(Ln-transformed) Geometric Least Square Mean			90% Confidence Interval T vs R	Intra Subject CV (%)	Inter Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)	Ratio (T/R)%				
C_{max}	303.528	276.977	109.59	100.95-118.96	21.1	35.3	100
AUC_{0-t}	583.235	570.561	102.22	99.28-105.25	7.4	23.0	100
$AUC_{0-\infty}$	589.546	576.337	102.29	99.30-105.37	7.6	22.8	100

Ganciklovir:

Parameter (Unit)	(Ln-transformed) Geometric Least Square Mean			90% Confidence Interval T vs R	Intra Subject CV (%)	Inter Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)	Ratio (T/R)%				
C_{max}	6147.20	5894.72	104.28	98.92-109.93	13.5	26.9	100
AUC_{0-t}	30857.54	30041.56	102.72	100.75-104.72	4.9	24.9	100
$AUC_{0-\infty}$	31756.91	30916.86	102.72	100.76-104.71	4.9	25.2	100

Az elsődleges farmakokinetikai paraméterekre nézve teljesültek a bioekvivalencia kritériumok, így a bioegyenértékűség igazoltnak tekinthető a Teszt- és a Referencia készítmény között a hatályos Bioekvivalencia Guideline szerint (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Biztonságossági eredmények:

A vizsgálat folyamán nem történt haláleset, vagy súlyos nem kívánt hatás.

A vizsgálat teljes ideje alatt összesen 15 nem kívánt eseményt (AEs) jegyezték fel 15 önkéntes esetében. Ezek közül 4 jelentkezett az első, 11 pedig a vizsgálat végén a laborparaméterek vizsgálata folyamán.

A leggyakrabban előforduló nem kívánt hatás a hányás volt 2 esetben a Teszt, 2 esetben pedig a Referens készítmény alkalmazását követően.

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján tehát a Teszt készítmény: Valganciklovir 450 mg filmtabletta (Pharmathen S.A.) és a Referens készítmény Valcyte 450 mg filmtabletta (Roche Hellas, UK) bioekvivalensnek tekinthető egészséges felnőttekben teltgyomri körülmények között.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a Kérelmező nem nyújtott be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originális készítményének. Az originális Valcyte 450 mg filmtabletta (Roche Nederland B.V., Hollandia), valamint a Magyarországon forgalomban lévő megfelelője, a Valcyte 450 mg filmtabletta (Roche; OGYI-T-09016) készítmények hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

A benyújtott bioegyenértéküség vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A valganciklovir mellékhatás profilja jól ismert. A generikus gyógyszer esetében új biztonsági kockázat nem valószínű.

Tekintettel arra, hogy a kérelmezett készítmények egyenértékűnek tekinthetők a referenssel, 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	Nincs
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs
Hiányzó információ	Nincs

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 található.

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

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése embereken. A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta (Pharmathen S.A.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Valcyte 450 mg filmtabletta készítménnyel (Roche Hellas, Görögország) a Kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély a kérelmezett készítményekre megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a valganciklovir orális vírusellenes hatóanyag generikus készítményére vonatkozik.

A Valganciklovir Onkogen a gyógyszerek egy olyan csoportjába tartozik, melyek közvetlenül megakadályozzák a vírusok szaporodását. A szervezetben a tablettá hatóanyagából a valganciklovirból ganciklovir keletkezik. A ganciklovir meggátolja egy vírus, a citomegalovírus (CMV) szaporodását, és azt, hogy ez a kórokozó egészséges sejteket támadjon meg.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt az alábbi indikációkban:

- Cytomegalovírus (CMV) retinitis indukciós és fenntartó kezelésére ajánlott szerzett immunhiányban szenvedő (AIDS-es) felnőtt betegek számára,
- CMV betegség megelőzésére javasolt olyan CMV-negatív felnőttek és gyermekek (születéstől 18 éves korig) számára, akik szolid szerv transzplantátumot kaptak CMV-pozitív donortól.

A Valganciklovir Onkogen 450 mg filmtabletta (Pharmathen S.A.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Valcyte 450 mg filmtabletta készítménnyel (Roche Hellas, Görögország) a Kérelmező bizonyította. A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolta.

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

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi / kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett 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.

**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: