



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

C-vitamin Béres

500 mg retard filmtabletta

(aszkorbinsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Béres Gyógyszergyár Zrt., Budapest.

Kelt: 2013. július 12.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV. 2 Farmakokinetika	14
IV.3 Farmakodinámia	14
IV.4 Klinikai hatásosság	15
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	15
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	16
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	16
V.2 Alkalmazási előírás	17
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	17
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta 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 Béres Gyógyszergyár Zrt., Budapest.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: hipromellóz, nátrium-alginát, mikrokristályos cellulóz, mannit, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, glicerín-dibehenát.
- Bevonat: részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), makrogol/PEG 3350, szójalecitin, narancssárga FCF alumínium lakk (E110), sárga vas-oxid (E172), kinolinsárga alumínium lakk (E104).

Narancssárga, ovális alakú, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán bemetszéssel ellátott filmbevonatú tabletták színtelen, átlátszó PVC/PVdC/PVC/AL buborécsomagolásban és dobozban.

A tablettákon lévő bemetszés nem a tablettá szétaprózására szolgál.

A készítmény hatóanyaga az aszkorbinsav (C-vitamin). Egy retard filmtabletta 500 mg aszkorbinsavat tartalmaz. A C-vitamin vízben oldódó, antioxidáns tulajdonságú vitamin. A C-vitamin Béres 500 mg retard filmtablettából a C-vitamin lassan és fokozatosan szabadul fel, ezért hosszabb időn át állandó C-vitamin szintet biztosít. Az aszkorbinsav számos alapvető élettani folyamathoz (pl. hormonok előállítása, vas felszívódása, csontok, fogak, és porcok felépítése, sebgyógyulás, és a hajszálerek megfelelő átjárhatóságának fenntartása) nélkülözhetetlen.

A készítmény alkalmazható a C-vitamin-hiány (skorbut, Möller-Barlow-betegség) kezelésére.

Tudnivalók a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta szedése előtt

Ne szedje a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtablettát, aki

- allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- korábban, illetve jelenleg is, vesekövességben szenved;
- allergiás szójjára vagy földimogyoróra;
- szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Daganatos betegségek esetén, illetve, akiknek a kórtörténetében bármilyen vesebetegség szerepel, kisebb adagok alkalmazására lehet szükség.

Az aszkorbinsav túl nagy adagjai bizonyos veleszületett enzimhiányos betegségben (glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban) szenvedő betegekben vérszegénységet (hemolitikus anémiát) okozhatnak.

Igen nagy dózisú aszkorbinsav tartós szedésének hirtelen abbahagyásakor a kezdeti intenzitásnál erősebb hiánytünetek jelentkezhetnek.

Az aszkorbinsav segíti a vas felszívódását, így az aszkorbinsav – nagy adagban szedve – növelheti a vasraktározási zavar (hemokromatózis) illetve különböző eredetű vérszegénység (szideroblasztos anémia, talasszémia) kialakulásának veszélyét.

A székletben a tabletta maradványai megjelenhetnek. Ez nem ad aggodalomra okot, mert miatt a készítmény áthaladt a gyomor-bélrendszeren a hatóanyag már felszabadult a készítményből és kifejtette hatását.

Nagy dózisú C-vitamin egyes laboratóriumi vizsgálatok eredményét is megváltoztathatja, ezért a laboratóriumi vizsgálatot elrendelő orvost tájékoztassa arról, ha Ön C-vitamint szed.

Gyermekek: a készítmény gyermekeknek nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a C-vitamin Béres 500 mg retard filmdoboz

Más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ha az összes napi C-vitamin bevitel meghaladja az 1000 mg-ot, akkor bizonyos gyógyszerek hatása megváltozhat!

Óvatosan szedhető együtt a következő hatóanyag-tartalmú gyógyszerekkel:

- vas, réz és szelén tartalmú készítmények;
- dezferoxamin (vas túladagolás kezelésére szolgáló gyógyszer);
- mexiletin (szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszer);
- kumarin és indandion származékok (véralvadást gátló gyógyszerek);
- szalicilsav származékok (fájdalom-, lázcsillapító és gyulladásgátló gyógyszerek);
- diszulfiram (alkoholbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer).

Nagy adag aszkorbinsav a vizelet pH-ját csökkentheti, amely a savas jellegű hatóanyagok újra felszívódását növelheti, illetve a lúgos jellegűek újra felszívódását csökkentheti.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

A C-vitamin terhes nőknek az ajánlott adagban (napi 100 mg) biztonságos. Ráadásul terhességben illetve fogamzóképes korban lévő nőknél fogamzásgátlás hiányában nem javasolt a szükségletet jóval meghaladó mennyiségű (napi 1000 mg feletti adagban) C-vitamin bevétele.

A terhesség 3. hónapja után a szülésig szedett napi 1000 mg C-vitamin fokozza annak a kockázatát, hogy kis testsúllyal születik az újszülött. Emiatt terhesség alatt a napi adag az 1 retard filmdobozt ne haladja meg!

A C-vitamin kiválasztódik az anyatejbe. Szoptatás alatt a C-vitamin szükséglet fokozottabb, de az ajánlott napi 100 mg adagnál nagyobb mennyiségben történő pótlás nem javasolt. Ezért ez a készítmény szoptatás alatt nem adható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: a javasolt adagolásban alkalmazva ilyen hatások nem ismertek.

A C-vitamin Béres 500 mg retard filmdoboz szójalecitint és narancssárga FCF alumínium lakkot tartalmaz! Ne szedje a készítményt, mennyiben szója vagy földimogyoró allergiája van. A narancssárga FCF alumínium lakk is okozhat allergiás reakciót.

Hogyan kell szedni a C-vitamin Béres 500 mg Retard filmdobozt?

A készítmény szokásos, ajánlott adagja felnőtteknek a szükséglettől és állapottól függően naponta 1-2 retard filmdoboz (500-1000 mg). A maximális napi adag 2 retard filmdoboz (1000 mg).

A készítmény gyermekeknek nem ajánlott.

A készítményt a panaszok fennállásáig, betegségben a kezelőorvos által egyénre szabottan meghatározott ideig javasolt szedni.

A retard filmdobozt szétrágás vagy összetörés nélkül, egészben kell bevenni, lehetőleg étkezés végén, bőséges folyadékkal.

Ha az előírtánál több C-vitamin Béres 500 mg retard filmdobozt vett be

A javasoltnál nagyobb adagok bevétele C-vitamin túladagolást idézhet elő. A C-vitamin túladagolás tünetei: gyomorégés, émelygés, hányinger, hasmenés. Az aszkorbinsav vízben oldódó vitamin, ezért a szükségleten felüli mennyiség a vizelettel és a széklettel kiürül a szervezetből, ezért ha túl sokat vett be a készítményből, bőséges folyadék fogyasztása javasolt.

Ha elfelejtette bevenni a C-vitamin Béres 500 mg retard filmdobozt

A következő adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot, mert ezzel már nem pótolja a kiesett mennyiséget, viszont a túladagolás veszélyének tenné ki magát. Folytassa a kezelést az előírtak szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta szedését

A kezelés megszakításakor általában semmilyen káros hatás nem jelentkezik, azonban – ha a kezelés előtt C-vitamin hiánya volt – visszatérhetnek ennek tünetei.

Lehetséges mellékhatások

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

Nagy adagok hosszú ideig tartó alkalmazása során - elsősorban, ha a napi C-vitamin bevitel meghaladja az 1000 mg-ot – gyomorégés, hányinger, hasmenés léphet fel és megnövekedhet a vesekőképződés veszélye.

Hogyan kell a C-vitamin Béres 500 mg Retard filmtablettát tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. február 18-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Béres Gyógyszergyár Zrt.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga az aszkorbinsav (C-vitamin), amely — ebben a gyógyszerformában és hatáserősségben — több mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben.

A C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta javallata: C-vitamin-hiányos állapotok (skorbut, Möller-Barlow-betegség) kezelése.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A C-vitamin Béres 500 mg retard filmtabletta gyógyszerkészítmény aszkorbinsavat tartalmaz hatóanyagként.

Az aszkorbinsav (C-vitamin) ismert, régóta alkalmazott gyógyszeranyag.

A beadvány jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt.

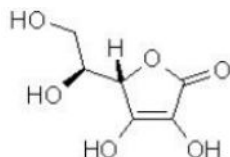
II.2 Hatóanyag

Az aszkorbinsav hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): ascorbic acid

Kémiai név: (5R)-5-[(1S)-1,2-dihidroxyetil]-3,4-dihidroxifurán-2(5H)-on

Szerkezet:



Az aszkorbinsav fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, jól oldódik vízben, oldódik 96 %-os etanolban.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék vonatkozásában.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

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

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

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen 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

Narancssárga, ovális alakú, mindkét oldalukon domború felületű filmbevonatú tabletták, egyik oldalukon bemetszéssel ellátva.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja aszkorbinsav hatóanyag-tartalmú, retard 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 összetevőket tartalmazza: aszkorbinsav, hipromellóz, nátrium-alginát, mikrokristályos cellulóz, mannit, vízmentes, koloid szilícium-dioxid, glicerín-dibehenát. A filmbevonat, Opadry II Orange 85G230006, részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid, makrogol/PEG 3350, szójalecitin, narancssárga FCF alumínium lakk (E110), sárga vas-oxid (E172), kinolinsárga alumínium lakk (E 104) összetevőket tartalmaz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – 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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a minőségi követelményeknek.

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

A termék csomagolása: PVC/PVdC/PVC//Al buborékcsoomagolás. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A C-vitamin Béres 500 mg retard filmdoboz 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati alkalmazására hivatkozik. Kizárólag szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi 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.

Az aszkorbinsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek következtében a készítmény haszon/kockázat arányának megítéléséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem szükséges.

III.2 Farmakológia

Az aszkorbinsav vízoldékony vitamin, a kollagén, karnitin és neurotranszmitterek szintézisében részt vevő hidroxilázok és monooxigenáz enzimek kofaktora.

Fontos szerepet játszik a szervezet összfehérje tartalmának körülbelül egyharmadát képező kollagén fenntartásában. Hiánya a prolin és lizin csökkent mértékű hidroxilációját eredményezi, ami pedig befolyásolja a kollagén szintézisét.

Nélkülözhetetlen a zsírsavak mitokondriumokhoz történő szállításában részt vevő karnitin szintézisében. A dopamin-béta-hidroxiláz enzim kofaktoraként a dopamin konverzióját katalizálja norepinefrinné, ezáltal a katekolaminok előállításában is elengedhetetlen.

III.3 Farmakokinetika

A legtöbb emlős faj esetében az aszkorbinsav glukózból szintetizálódik a májban.

Az emberi szervezet az L-gulonolakton oxidáz enzim hiánya következtében nem képes aszkorbinsav előállítására.

Orális adagolás során alacsonyabb dózisokban jól szívódik fel, az abszorpció mértéke azonban a dózis emelésével csökken. Kisebb dózisok (4–64 mg) esetén az abszorpciós hatékonyság elérheti a 98%-ot, míg nagyobb dózisok adagolásakor ez az érték akár jelentősen is lecsökkenhet.

Az aszkorbinsav a vékonybélből nátrium-dependens aktív transzporttal szívódik fel.

Az aszkorbinsavnál fehérjekötődés nem figyelhető meg, egészséges egyének esetében a vesék által filtrálódik és reabszorbeálódik. Az aszkorbinsav a vizeletben akkor jelenik meg, amikor a plazmakoncentráció körülbelül 60 $\mu\text{mol/l}$ fölé emelkedik. Az abszorpció és renális kiválasztás szabályozása a plazma aszkorbinsav-szintjét kevesebb, mint 100 $\mu\text{mol/l}$ értéknél tartja, még 1000 mg-os orális dózis esetén is.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan a kérelmező új toxikológia vizsgálatokat nem végzett, ennek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga ismert toxikológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyület.

Az irodalmi adatok toxicitási vizsgálatok (patkány, egér, tengeri malac) szerint az aszkorbinsavra igen magas LD50 értékek jellemzők, mely a vegyület alacsony toxicitására utal. Az aszkorbinsav 1g/kg dóziséig nem károsítja a foetust és nem teratogén. Az aszkorbinsav nem mutagén és nem karcinogén.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Az európai EMEA/CHMP/SWP/4447/00 irányelv alapján a vitaminok mentesülnek a környezetterhelési kockázatbecslés alól, mivel nem jelentenek jelentős mértékű kockázatot a környezetre nézve.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A több mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező hatóanyagok esetében a saját vizsgálatok eredményei megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesíthetőek.

A benyújtott irodalmi összefoglaló ismerteti az aszkorbinsav hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait az 1990-es évektől napjainkig terjedő szakirodalmi hivatkozások felhasználásával.

Nem-klinikai szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt.

Az aszkorbinsav humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi 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.

IV.2 Farmakokinetika

A C-vitamin Béres 500 mg retard filmtablettából az aszkorbinsav fokozatosan szabadul fel. Az aszkorbinsav *per os* alkalmazás során aktív transzporttal szívódik fel a gastrointestinalis rendszerben, a felszívódás mértéke csökken ez utóbbi rendszer betegségeiben és nagy dózisok esetén. A szervezet teljes aszkorbinsav készlete kb. 1000-1500 mg, a napi felhasználás 30-45 mg, amelynek 3-4 %-a reverzibilis módon dehidro-aszkorbinsavvá oxidálódik.

Az aszkorbinsav megoszlik a szervezet folyadéktereiben és szöveteiben, elsősorban a mirigyek szervek tárolják. Átjut a placentán és bekerül az anyatejbe is. Kis mennyiségben inaktív metabolitok képződnek – aszkorbinsav-2-szulfát és oxalát – amelyek a vizelettel kiürülnek. A szervezet raktárainak telítettsége esetén a további aszkorbinsav mennyisége változatlan formában kiválasztódik a vizeletbe.

A kérelmező elvégzett egy *in vitro-in vivo* korrelációs (IVIVC) vizsgálatot is. A célja az *in vitro* kioldódás alapján szimulált plazmaszintekkel az *in vivo* farmakokinetika predikciója volt és annak demonstrálására, hogy a szimulálások alapján ekvivalens plazmaszintek várhatóak-e a retard készítmény és a naponta többszöri adagolású, összességében ugyanazon dózisú azonnali kioldódású hatáserősségek alkalmazásával.

Annak alátámasztására, hogy a készítmény hasonlóan viselkedik, mint a többi engedélyezett retard C-vitamin, összehasonlító kioldódás-vizsgálatokra lett volna szükség. A szimulációs adatok arra elégségesek voltak, hogy alátámasszák, miszerint a kioldódás a sebességmeghatározó lépés. A készítménnyel semmifajta biztonsági vagy hatásossági probléma felnőttekben nem várható.

IV.3 Farmakodinámia

Az aszkorbinsav vízben oldódó, erős antioxidáns tulajdonságú vitamin, minden testszövetben előfordul. Legfontosabb funkciója a kollagén, a glycoproteinek, az extracelluláris mátrix organikus anyagainak szintéziséhez, a sebgyógyuláshoz, a kapillárisok megfelelő permeabilitásának fenntartásához kapcsolódik. Aszkorbinsavat igényel a folát-tetrahidrofolát konverzió, a karnitin és egyes kortikoszteroidok bioszintézise. A gyomor-

bélrendszerben a vas redukálásával elengedhetetlen annak felszívódásához. Súlyos aszkorbinsav-hiány (skorbut, Möller-Barlow-betegség) ma már ritkán fordul elő. Aspecifikus tüneteket (kapillárisok fragilitása, vérzések, sebgyógyulás lassulása, fog- és csontképződési zavarok, a szervezet ellenálló képességének csökkenése) okozó enyhébb vitaminhiány leggyakrabban hiányos táplálkozás esetén, vagy fokozott aszkorbinsav-igénnyel járó állapotokban fordul elő: kimerültség, étvágytalanság, gyengeség, fáradékonyság, tavaszi fáradtság, jelentős fizikai igénybevétel, dohányzás, orális anticoncipiens szedése, valamint betegségeket, sérüléseket és műtéteket követő lábadozási időszakok, ill. terhesség és szoptatás. Megnövekedett aszkorbinsav-szükséglet jellemző egyes felszívódási zavarral vagy fokozott vitaminvesztéssel járó állapotokra (égés, haemodialysis, mucoviscidosis, gyulladásos bélbetegségek, gyomor-bélrendszeri műtétek) is.

IV.4 Klinikai hatékonyság

Az aszkorbinsav klinikai hatékonyságát a legalább 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati felhasználás bizonyítja. Saját vizsgálati eredményt a kérelmezőnek nem kellett benyújtania.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Számos klinikai tanulmány és az alkalmazás sok évre visszamenő átfogó tapasztalata alátámasztja a hatóanyag jól ismert klinikai biztonságosságát.

További vizsgálatokra nem volt szükség.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Tekintettel arra, hogy a beadvány a jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapul, a kérelmezőnek nem kellett saját klinikai vizsgálatokat benyújtania, a klinikai összefoglaló pedig a szakirodalom áttekintésével megfelelő módon tárgyalja a hatóanyag farmakokinetikáját, farmakodinámiáját, klinikai biztonságosságát és hatékonyságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány az aszkorbinsav (C-vitamin) retard, jól megalapozott gyógyászati felhasználásra hivatkozó készítménye. A kért javallat: C-vitamin-hiányos állapotok (skorbut, Möller-Barlow-betegség) kezelése.

A dokumentáció – a minőségre vonatkozó adatokon kívül – irodalmi összefoglalásokat tartalmazott.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az aszkorbinsavra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a követelményeknek. A kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésére áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A legutóbbi, 2012. október 1-i European Reference Date List alapján erre a készítményre nem kell PSUR-t benyújtani.

Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer. Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is forgalmazható.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

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: