



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Nevita 200 mg tabletta

(nevirapin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mensana Pharma Ltd.

Kelt: 2013. november 28.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	11
I. Bevezetés	12
II. Minőségi szempontok	
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	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	20
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	20
V.2 Alkalmazási előírás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	21
 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 Nevita 200 mg tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd., Egyesült Királyság.

A készítmény hatóanyaga a nevirapin, tablettánként 200 mg.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz nátrium, kukoricakeményítő, povidon (K30), A-típusú karboximetilkeményítő-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

Csaknem fehér vagy halványsárga színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború felületű tabletta, egyik oldalán mélynyomású „H” jelöléssel, másik oldalán mélynyomású „7” jelöléssel, valamint mindkét oldalán bemetszéssel ellátva, szintelen, átlátszó PVC/Alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttörésére szolgál.

A Nevita tabletta a retrovírus elleni (antiretrovirális) gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) fertőzés kezelésére alkalmazzák.

A nevirapin csökkenti a vírusok mennyiségét a vérben, és így javítja az egészségi állapotot. A nevirapin a nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k) csoportjába tartozik. A reverz transzkriptáz egy olyan enzim, amelyre a HIV-vírusnak szüksége van a szaporodáshoz. A nevirapin megakadályozza a reverz transzkriptáz működését. A reverz transzkriptáz működésének megakadályozásával a Nevita segíti a HIV-1 fertőzés kezelését.

A Nevita tablettát más antiretrovirális szerekkel kombinálva kell szedni.

A készítményt felnőttek, 16 évesnél idősebb serdülők, illetve olyan 16 évesnél fiatalabb gyermekek szedhetik, akiknek testsúlya legalább 50 kg vagy testfelszíne több mint 1,25 m².

Tudnivalók a Nevita tabletta szedése előtt

Ne szedje a Nevita tablettát

- aki allergiás a nevirapinra vagy a gyógyszer összetevőjére;
- aki korábban már szedett nevirapint, és a kezelést a következők miatt kellett leállítani:
 - súlyos bőrkiütés,
 - bőrkiütés egyéb tünetekkel, pl.:
 - láz
 - hólyagképződés
 - szájfekélyek
 - szemgyulladás
 - az arc feldagadása
 - a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
 - légszomj
 - izom- vagy ízületi fájdalom
 - általános rossz közérzet
 - hasi fájdalom
 - túlérzékenységi (allergiás) reakciók
 - májgyulladás
- akinek súlyos májbetegsége van
- akinek korábban a májenzim-értékek megváltozása miatt kellett abbahagynia a nevirapin szedését
- aki közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövény tartalmú készítményt szed. Ez a gyógynövény felfüggesztheti a Nevita megfelelő hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nevita-kezelés első 18 hetében rendkívül fontos, hogy mind a beteg, mind kezelőorvosa figyeljék a máj- vagy bőrreakciók jeleit. Ezek akár súlyossá is válhatnak és életveszélyesek lehetnek. Az ilyen reakció kialakulása leginkább a kezelés első 6 hetében veszélyeztetik a beteget.

Felléphet bőrkiütés vagy fényérzékenység, vagyis allergiás reakciók, esetleg a következőkkel együtt:

- láz,
- hólyagképződés,
- szájfekélyek,
- szemgyulladás,
- arc feldagadása,
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő,
- légszomj,
- izom- vagy ízületi fájdalom,
- általános rossz közérzet,
- hasi fájdalom.

Ezek a reakciók esetenként életveszélyeseknek bizonyulhatnak vagy halálhoz vezethetnek, ezért jelentkezésük esetén abba kell hagyni a Nevita szedését és mindenképpen orvoshoz kell fordulni. Ha csupán enyhe bőrkiütés jelentkezik bármilyen más reakció nélkül, akkor azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost, aki eldönti, hogy abba kell-e hagyni a Nevita szedését.

A következő, májkárosodásra utaló tünetek jelentkezhetnek:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- sárgaság,
- hasi fájdalom,

ezek észlelésekor azonnal abba kell hagyni a Nevita szedését, és orvoshoz kell fordulni.

A következő esetekben fokozott a májkárosodás kockázata:

- nők esetében
- B vagy C hepatitiszes betegek esetében
- kóros májfunkciós értékek esetén
- azoknál a korábban nem kezelt betegeknél, akiknél a Nevita-kezelés elkezdésekor magasabb volt a CD4 sejtszám (nők esetében >250 sejt/mm³, férfiak esetében >400 sejt/mm³)
- azoknál a korábban kezelt betegeknél, akiknél a plazmában kimutatható a HIV-1 vírusterhelés és magasabb a CD4 sejtszámuk a Nevita-kezelés elkezdésekor (nőknél több mint 250 sejt/mm³, férfiaknál több mint 400 sejt/mm³).

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében (az AIDS-szel összefüggő) opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben a kezelt személy bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegekben megváltozhat a testzsír eloszlása. Aki ilyen jellegű változásokat észlel, forduljon orvosához.

Egyes, kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél osteonekrózis (a csontok vérellátásának megszűnése miatt kialakuló csontszövetelhalás) jelentkezhethet. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer nagyfokú gyengesége és a magasabb testtömeg-index. Az osteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Aki e tünetek bármelyikét tapasztalja, jelezze orvosának.

Aki egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szed, tájékoztassa kezelőorvosát, mert szükséges lehet a fehérvérsejtszámának ellenőrzése.

A Nevita nem gyógyítja meg a HIV-1 fertőzést. Ezért a továbbiakban is kifejlődhetnek a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések és más betegségek. Ezt szem előtt tartva fontos, hogy a beteg a Nevita szedésének ideje alatt rendszeresen felkeresse orvosát. A Nevita szedése mellett is fennáll a HIV-fertőzés vérről vagy szexuális kontaktus során vagy fertőzött vérről történő átadásának a veszélye. Megfelelő óvintézkedések szükségesek a HIV másokra történő átvitelének megelőzésére.

A Nevita alkalmazása során jelentkező bőrkiütések kezelésére nem szabad prednizolont használni.

Aki a Nevita-kezelés alatt szájon át szedhető fogamzásgátló gyógyszert (tablettát) szed vagy más hormonális születés-szabályozó módszerrel él, a terhesség és a HIV-fertőzés átadásának megelőzésére kiegészítésként mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszer) is alkalmaznia kell.

Aki a menopauzát követően hormonkezelést kap, ennek a gyógyszernek a szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Aki tuberkulózis kezelésére rifampicint szed, vagy számára ilyet rendeltek, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert a Nevita-val együtt kezdi el alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A Nevita tablettát a következő esetekben szedhetik gyermekek és serdülők:

- 16 éves vagy idősebbek,
- 16 év alattiak, akiknek a
 - testsúlya legalább 50 kg
 - testfelszíne több mint 1,25 m².

Egyéb gyógyszerek és a Nevita

A Nevita szedésének megkezdése előtt a betegnek tájékoztatnia kell orvosát minden gyógyszeréről, amit szed, mert az orvosnak a Nevita szedésének ideje alatt ellenőriznie kell, hogy a többi gyógyszer megfelelően hat-e, és szükség esetén változtatnia kell az adagoláson. A betegnek a többi, Nevita-val együtt szedendő HIV-gyógyszer beteg tájékoztatóit is gondosan el kell olvasnia.

Különösen fontos tájékoztatni az orvost a következő gyógyszerek párhuzamos szedése (vagy a közelmúltban abbahagyott alkalmazása) esetén:

- közönséges orbáncfű-készítmény (*Hypericum perforatum*, depresszió kezelésére használatos szer),
- rifampicin vagy rifabutin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- makrolid antibiotikumok pl. klaritromicin (bakteriális fertőzések elleni gyógyszer),
- flukonazol, ketokonazol vagy itrakonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszerek),
- metadon (heroin és más kábítószeres elvonására használatos gyógyszer),
- warfarin (véralkotószert),
- hormonális fogamzásgátlók (pl. „antibébi” tabletta),
- indinavir, atazanavir, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir, efavirenz, ziduvudin (HIV-ellenes gyógyszerek).

Ilyenkor ugyanis az orvos gondosan ellenőrzi mind a Nevita, mind az egyidejűleg szedett gyógyszerek hatásait.

Ha a beteg művesekezelésben részesül, orvosa megfontolhatja a Nevita-adag módosítását. Erre azért lehet szükség, mert a művesekezelés részlegesen kimoshatja a vérből a Nevita-t.

A Nevita tabletta egyidejű bevétele étellel és itallal: a tabletta korlátozás nélkül vehető be étellel/italokkal.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki Ön terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Nevita tabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nevita szedésének idejére abba kell hagyni a szoptatást. HIV-fertőzöttnek általában nem ajánlott csecsemőt szoptatnia, mert előfordulhat, hogy a csecsemő az anyatejen keresztül fertőződik HIV-vel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nevita szedése mellett kimerültséget tapasztalhat. Elővigyázatosság szükséges gépjárművezetés, gépek vagy szerszámok kezelése esetén. Ha kimerültséget észlel, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységek végzésétől, mint a gépjárművezetés és a gépek vagy szerszámok kezelése.

Hogyan kell szedni a Nevita tablettát?

Nem szedhető a Nevita-t önmagában. Legalább másik két antiretrovirális szerrel együtt kell alkalmazni, az orvos utasítása szerint.

A készítmény ajánlott adagja: a kezelés első 14 napján a készítmény 200 mg („bevezető” időszak). A 14 nap után a szokásos adag 200 mg naponta kétszer.

Kimutatták, hogy a 14-napos „bevezető” periódus csökkenti a bőrkiütés kockázatát. Ha ez idő alatt mégis jelentkezik bőrkiütés, azonnal orvoshoz kell fordulni.

Mivel a Nevita-t mindig más HIV-ellenes antiretrovirális szerekkel együtt kell szedni, gondosan követni kell az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó utasításokat is. Ezek a gyógyszer dobozába csomagolt betegájékoztatóban találhatók.

A Nevita tablettát mindaddig szedni kell, amíg ezt a kezelőorvos szükségesnek tartja.

Amint azt az „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban már kifejtettük, a kezelés ideje alatt az orvos rendszeresen ellenőrzi a májműködést, valamint azt, hogy nem jelentkeztek-e mellékhatások (pl. bőrkiütés). Az ellenőrző vizsgálatok eredményétől függően az orvos dönthet úgy, hogy átmenetileg szünetelteti, vagy végleg leállítja a Nevita tabletta alkalmazását. A későbbiekben dönthet úgy is, hogy a korábbinál alacsonyabb dózissal kezdik újra a kezelést.

A Nevita tabletta kizárólag szájon át alkalmazható. Nem szabad szétrágni.

Mi történik, ha az előírtnál több Nevita tablettát vett be

Egyelőre kevésbé ismertek a nevirapin-túladagolás következményei. Forduljon orvoshoz, aki a szükségesnél több Nevita tablettát vett be.

Mi történik, ha elfelejtette bevenni a Nevita tablettát

Aki elfelejtett bevenni egy adagot és azt a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest 8 órán belül észleli, akkor azt vegye be, amint lehet. Ha az adag kimaradását a gyógyszerbevitel

szokásos idejéhez képest több mint 8 órával később veszi észre, akkor csak a következő adagot vegye be, a szokásos időben.

Mi történik, ha a beteg idő előtt abbahagyja a Nevita tabletta szedését

A rendszeresen és az előírt adagban szedett Nevita

- nagymértékben fokozza a kombinációs antiretrovirális kezelés hatékonyságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy HIV-fertőzése a retrovirális gyógyszerekkel szemben ellenállóvá váljon.

Ennek megfelelően rendkívül fontos, hogy a beteg a fentieknek megfelelően, folyamatosan szedje a Nevita tablettát, és ezt csak orvosi javaslatra hagyja abba.

Aki 7 napnál hosszabb ideig nem vett be Nevita tablettát, a kezelés elkezdéséhez hasonlóan, ismét szükséges a 14-napos bevezető kezelés és csak ennek befejezése után szabad ismét 2×200 mg-ra növelni a napi adagot.

Lehetséges mellékhatások

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

Amint azt az „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban már kifejtettük, a Nevita legfontosabb mellékhatása a súlyos-életveszélyes bőrkiütés és a súlyos májkárosodás. Ezek a reakciók zömmel a Nevita-kezelés első 18 hetében jelentkeznek, ezért ez idő alatt rendkívül fontos a gondos orvosi ellenőrzés. Ha a beteg bőrkiütést észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A bőrkiütés általában enyhe-közepesen súlyos lefolyású. Mindazonáltal néhány betegnél a bőrkiütés hólyagképződéssel társul, lehet súlyos-életveszélyes (Stevens–Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), sőt halált okozó bőrelváltozás is kifejlődhet. Mind a súlyos, mind az enyhe/közepesen súlyos bőrkiütések zömmel a kezelés első 6 hetében jelentkeznek.

Túlérzékenységi (allergiás) reakció is kialakulhat. Ezek a reakciók anafilaxia (az allergia súlyos változata) formájában a következő tünetekkel jelentkezhetnek:

- bőrkiütés
- az arc feldagadása
- nehézlégzés (hörgőgörcs)
- anafilaxiás sokk

Túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek bőrkiütés formájában is a következő mellékhatásokkal:

- láz
- hólyagképződés a bőrön
- a szájnyálkahártya kifeléelyesedése
- szemgyulladás
- az arc feldagadása
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj

- izom- vagy ízületi fájdalom
- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- általános rossz közérzet
- súlyos máj- vagy veseproblémák (máj- vagy veseelégtelenség).

Aki bőrkiütést észlel, vagy túlérzékenységi (allergiás) reakció bármilyen jelét tapasztalja, forduljon azonnal kezelőorvosához. Ezek a reakciók életveszélyesek is lehetnek.

Nevirapinnal kezelt betegeken májműködési zavarokat jelentettek. Ezek közé tartozik a májgyulladás (hepatitisz), ami lehet hirtelen kialakuló és igen súlyos (fulmináns májgyulladás) és májelégtelenség – ez mindkettő halálos kimenetelű is lehet.

Aki a májkárosodás következő klinikai tüneteit észleli, forduljon orvoshoz:

- étvágytalanság
- hányinger
- hányás
- sárgaság
- hasi fájdalom.

A következő mellékhatásokat nevirapinnal kezelt betegek észlelték:

- nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érintő mellékhatás): bőrkiütés;
- gyakori (100-ból 1-10 beteget érintő mellékhatás):
 - a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
 - allergiás reakciók (túlérzékenység)
 - fejfájás
 - hányinger (émelygés)
 - hányás
 - hasi fájdalom
 - híg széklet (hasmenés)
 - májgyulladás (hepatitisz)
 - kimerültség
 - láz
 - kóros májfunkciós próbák
- nem gyakori (1000-ból 1-10 beteget érintő mellékhatás):
 - allergiás reakció, amelyre bőrkiütés, az arc feldagadása, nehézlégzés (hörgőgörcs) vagy anafilaxiás sokk jellemző
 - a vörösvérsejtszám csökkenése (anémia)
 - a bőr sárgára színeződése (sárgaság, ikterusz)
 - súlyos és életveszélyes bőrkiütések (Stevens–Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
 - csalánkiütés (urtikária)
 - a bőr alatti szövet vizenyős duzzanata (angioödéma)
 - ízületi fájdalom (artralgia)
 - izomfájdalom (mialgia)
 - csökkent foszforszint a vérben

- vérnyomásemelkedés
- ritka (10 000-ből 1-10 beteget érintő mellékhatás):
 - hirtelen fellépő, heves májgyulladás (fulmináns hepatitisz)
 - általános tünetekkel járó gyógyszerkiütés (gyógyszerkiütés eozinofiliával és szisztémás tünetekkel)

A kombinált antiretrovirális kezelés változásokat okozhat a testzsír eloszlásában és emiatt megváltozhat az alakja. Többek között a végtagok és az arc bőr alatti zsírszövet megfogyatkozása, továbbá hasüregi és zsigeri zsírfelhalmozódás, emlőnagyobbodás jelentkezhet, illetve zsírlerakódás keletkezhet a nyak hátoldalán („bölénypúp” alakulhat ki). E változások kiváltó oka és az egészségi állapotot hosszútávon befolyásoló következményei mindezekig nem ismertek. A kombinált antiretrovirális kezelés hatására emelkedhet a vér tejsavszintje és a vércukorszint, felszaporodhatnak a vérben a zsíradékok (hiperlipémia alakulhat ki) és inzulinrezisztencia léphet fel.

A nevirapin és más antiretrovirális szerek egyidejű alkalmazása során a következő szövődményekről is beszámoltak:

- a vörösvértestek vagy a vérlemezkék számának csökkenése;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- a bőr csökkent vagy kóros érzékenysége.

Ezek a mellékhatások más antiretrovirális szerek alkalmazása során gyakran észlelhetők, így ezeknek a gyógyszereknek a Nevita tablettával való kombinációjakor is jelentkezhetnek. Mindazonáltal, ezeket a mellékhatásokat szinte biztosan nem a Nevita idézi elő.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél: előfordulhat a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia); ez gyermekeken gyakoribb. A vörösvérsejtek számának csökkenése („vérszegénység”) is összefüggésben állhat a nevirapin-kezeléssel ez is gyakrabban észlelhető gyermekeken. A bőrkiütéses tünetekhez hasonlóan, kérjük, számoljon be orvosának minden mellékhatásról.

Hogyan kell a Nevita tablettát tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Nevita 200 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. augusztus 24-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról* szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Nevita 200 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Nevita 200 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény az 1988-ban centralizált eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett Viramune 200 mg tabletta (Boehringer Ingelheim International GmbH) volt, amely Magyarországon ugyanezen a néven van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga nevirapin.

A Nevita az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Nevita 200 mg tabletta nevirapint tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1998-ban centralizált eljárás során engedélyezett Viramune 200 mg tabletta (Boehringer Ingelheim International GmbH) volt.

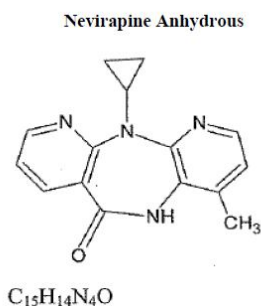
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): nevirapine

Kémiai név: 11-Ciklopropil-4-metil-5,11-dihidro-6H-dipirido [3,2-*b*:2',3'-*e*] [1,4] diazepin-6-on

Szerkezet:



A nevirapin fehér vagy csaknem fehér por; vízben gyakorlatilag nem oldódik, diklórmétánban mérsékelten vagy kevésbé oldódik, metanolban kevésbé oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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-maradékok, újravizsgálati idő és csomagolás 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 megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: nevirapin, mikrokristályos cellulóz, kroszkamellóz-nátrium, kukoricakeményítő, povidon (K 30), A-típusú karboximetilkeményítő-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

A termék csaknem fehér vagy halványsárga színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború felületű tabletta, egyik oldalán mélynyomású "H" jelöléssel, a másik oldalán mélynyomású "7" jelöléssel, valamint mindkét oldalán bemetszéssel ellátva. A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttröszölésére szolgál.

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

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

A 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 bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A termék csomagolása: színtelen, átlátszó PVC/Al buboréksomagolás dobozban

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolási utasítást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Nevita 200 mg tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány a már forgalomba hozatali engedélyt kapott referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolásán alapul.

A nevirapin 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 nevirapin a HIV-1 vírus nem nukleozid reverz transzkripció gátlója (NNRTI). A HIV-1 reverz-transzkriptáz nem kompetitív gátlója, azonban nem rendelkezik biológiailag jelentős gátló hatással a HIV-2 reverz-transzkriptázra vagy az eukaryota DNS-polimerázok α , β , γ vagy δ változataira.

III.3 Farmakokinetika

Orális alkalmazás során a nevirapin jól (>90%) felszívódik a tápcsatornából.

A nevirapin emberben a citokróm P450 enzimrendszerben metabolizálódik és a metabolitok glükuronid-konjugáció után elsősorban a vizelettel eliminálódnak. A radioaktív izotóppal jelzett nevirapin csupán csekély hányada (<5%-a – az alkalmazott dózis kevesebb, mint 3%-a) ürült változatlan formában a vizelettel; ennek megfelelően a renális kiválasztásnak csekély a szerepe a natív vegyület eliminációjában.

II.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 ismert toxikológiai tulajdonságokkal és a már forgalomba hozatali engedélyt kapott referens készítménnyel bioegyenértékűségét igazolták.

II.5 Környezetterhelési kockázat-becslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó

európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

II.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

A Nevita 200 mg tabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A nevirapin hatóanyagú Nevita 200 mg tabletta az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott.

A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott, így a bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül csak irodalmi összefoglalásokat tartalmaz.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Egészséges önkénteseken és HIV-1-fertőzött felnőtt korú betegeken végzett kísérletek tapasztalatai alapján a szájon át adott nevirapin jól (>90%) felszívódik a tápcsatornából. Ismételt adagolás esetén a nevirapin plazma csúcskoncentrációja a 200-400 mg/nap dózistartományban lineárisan emelkedik. A nevirapin enziminduktorként serkenti a máj citokróm P450 enzimrendszerének aktivitását. Az önindukció farmakokinetikájának jellemzője, hogy a napi egyszeri adaggal elkezdett és 2-4 héten keresztül napi 200-400 mg-os dózissal folytatott kezelés során 1,5-2-szeresére nő a szájon át adott nevirapin látszólagos clearance-e. 200-400 mg/nap-os adagok ismételt adagolása során, az autoindukció következtében a nevirapin terminális felezési ideje 45 órától (egyszeri adag) 25-30 órára csökken.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétkarú keresztezett bioegyenértékűségi vizsgálat. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a teszt- (T), illetve a referens készítményből (R, Viramune 200 mg tabletta, Boehringer Ingelheim International GmbH). A mintavételi időpontok és a kimosási periódus megfelelőek voltak.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC-ESI/MS/MS-eljárással határozták meg.

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_t és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00 -125.00% konfidencia-intervallumba estek.

Az eredményeket a következő táblázat mutatja be.

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC _{0-72h}	99.79%	97.75% - 101.86%
C _{max}	96.22%	91.54% - 101.13 %

Az elsődleges hatékonysági paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek mert az AUCt és Cmax arányok a megfelelő konfidencia intervallumok a 80.0-125.0 intervallumba estek. Ennek alapján a Nevita 200 mg tabletta (Mensana Pharma Limited, UK) bioegyenértékűsége az originális (referens) Viramune tablettával (Boehringer Ingelheim, Németország) bizonyítottan tekinthető.

IV.3 Farmakodinámia

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

IV.4 Klinikai hatékonyság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Nevita 200 mg tabletta (Mensana Pharma Ltd.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Viramune 200 mg tablettával (Boehringer Ingelheim International GmbH) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a nevirapin orális antivirális hatóanyag generikus készítménye.

A Nevita más antiretrovirális szerekkel kombinálva, HIV-1 vírussal fertőzött felnőttkorú betegek, 16 évesnél idősebb serdülők, illetve 16 évesnél fiatalabb, de 50 kg-nál nagyobb testtömegű vagy 1,25 m²-nél nagyobb testfelületű serdülők és bármely életkorú gyermekek kezelésére adható.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A nevirapin hatóanyagra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Nevita 200 mg tabletta bioegyenértékűségét a központi eljárásban az Európai Gazdasági Térség területére érvényes forgalomba hozatali engedélyt kapott Viramune 200 mg tablettával (Boehringer Ingelheim International GmbH) a Kérelmező bizonyította.

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 által bemutatott farmakovigilancia rendszer leírása megfelel a követelményeknek. 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 által benyújtott kockázatkezelése terv megfelelő.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A nevirapin-tartalmú készítményekhez – a forgalomba hozatali engedély kiadásának jogalapjától függetlenül – 3 éves ciklusban kötelező a PSUR benyújtása. A kérelmező maga is 3 éves PSUR ciklust javasolt, a Data Lock Point megjelölésével.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

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: