

Gyógyszerészeti és  
Egészségügyi Minőség- és  
Szervezethezatalási Intézet  
Országos Gyógyszerészeti In-  
tézeth  
Főigazgatóság  
Budapest



## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Normaflore Extra**

**4 milliárd/5 ml**

**belsőleges szuszpenzió**

**többszörösen antibiotikum-rezisztens  
*Bacillus clausii* spóra**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Sanofi-Aventis Zrt.**

**Kelt: 2014. május 6.**

## TARTALOM

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

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió 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 Sanofi-Aventis Zrt.

A készítmény hatóanyaga: 4 milliárd többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spórát tartalmaz tartályonként

Egyéb összetevő(k): tisztított víz

Kb. 5 ml fehéres, jellegzetes illatú, enyhén opaleszkáló szuszpenzió, átlátszó, színtelen LDPE tartályban, dobozban.

A Normaflore Extra a feltételezhetően a bél normál flórájához tartozó, nem patogén *Bacillus clausii* spóráit tartalmazó készítmény. Alkalmazása elősegíti a bélflóra helyreállítását annak különböző eredetű károsodása esetén. A Normaflore Extrában lévő baktérium képes különböző, főleg a B-vitamin-csoportba tartozó vitaminok termelésére.

Javallatok:

- kiegészítő kezelésként a bél normál baktériumflórájának helyreállítására antibiotikumokkal vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések esetén;
- bakteriális vagy vírus eredetű gyomor-bélrendszeri fertőzés miatti akut hasmenés kiegészítő kezelésére.

### Tudnivalók a Normaflore Extra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Normaflore Extra-t, aki allergiás a hatóanyagra.

*További figyelmeztetések és óvintézkedések*

Aki az immunrendszer működési zavarában szenved (pl. HIV fertőzött, kemoterápián vagy sugárkezelésen átesett beteg), keresse fel orvosát a gyógyszer alkalmazása előtt, mivel ezekben az esetekben a Normaflore Extra alkalmazása kizárólag szigorú orvosi felügyelet alatt javasolt.

Forduljon orvoshoz, akinek 2-3 napos kezelés ellenére állapota súlyosbodik, valamint azonnal forduljon orvoshoz az alábbi tünetek jelentkezésekor:

- egyidejű láz és hányás,
- véres, nyákos széklet,
- Intenzív szomjúságérzés, szájszárazság.

*Egyéb gyógyszerek és a Normaflore Extra: gyógyszerkölsönhatások nem ismertek.*

### *Terhesség, szoptatás és termékenység*

A Normaflore Extra terhesség és szoptatás időszakában is alkalmazható. Ennek ellenére, aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket nem befolyásolja.

### **Hogyan kell alkalmazni a Normaflore Extra-t**

A készítmény ajánlott adagja:

- felnőtteknek: 4-6 milliárd *Bacillus clausii* spóra naponta:  
4 milliárd (megfelel 1 darab Normaflore Extra tartálynak; vagy 2 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak\*) vagy 6 milliárd (megfelel 3 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak\*) naponta;
- gyermekeknek és csecsemőknek: 2-4 milliárd *Bacillus clausii* spóra naponta:  
2 milliárd (megfelel 1 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak\*) vagy 4 milliárd (megfelel 2 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak\* vagy 1 darab Normaflore Extra 4 milliárd/5ml belsőleges szuszpenzió tartálynak) naponta.

\*A 2 és 6 milliárdos adagok a jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő Normaflore belsőleges szuszpenzió segítségével elérhetők, amely tartálynként 2 milliárd *Bacillus clausii* spórát tartalmaz.

Alkalmazása rendszeres időközönként ajánlott, a tartály tartalmát édesített vízben, tejben, teában vagy narancslében elkeverve.

Antibiotikum-kezelés ideje alatt a készítmény bevétele az antibiotikum két adagjának bevétele közötti időszakban történjen.

A kezelés időtartama:

- bakteriális vagy vírus eredetű gasztrointestinális fertőzés miatti akut hasmenés kiegészítő kezelésére: 5-7 napig,
- antibiotikumokkal vagy antimikrobiális szerekkel való kezelés során a bél normál baktériumflórájának károsodása illetve ennek következtében kialakult hasmenés megelőzésére és kezelésére: az antibiotikumos kezelés ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig.

A tartályban esetlegesen látható részecskék a *Bacillus clausii* spórák összecsapódásai és nem jelentik azt, hogy a készítmény bármilyen elváltozáson ment volna át.

A tartályt az alkalmazás előtt fel kell rázni.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Normaflore Extra-t vett be:* a készítmény esetleges túladagolása következtében kialakult tünetekről ez idáig nincsenek adatok.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Normaflore Extra-t:* ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, mert ezzel már nem pótolja a kiesett mennyiséget, hanem folytassa az adagolást az előírtaknak megfelelően.

### **Lehetséges mellékhatások**

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

Az alkalmazást követően túlérzékenységi reakciót - beleértve a bőrkiütést és csalánkiütést észleltek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, akinél súlyos allergiás reakciók lépnek fel:

- a testén kiütések jelennek meg,
- megduzzad arca, ajkai, nyelve, torka,
- légzési nehézségek lépnek fel.

### **Hogyan kell a Normaflore Extra-t tárolni?**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A felnyitott tartályt a lehető legrövidebb időn belül fel kell használni a szuszpenzió szennyeződésének elkerülése céljából.

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. március 25-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió 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 Sanofi-Aventis Zrt., Budapest.

A kérelmező *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése és I. melléklet II. rész 7. 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 5. § (2) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A forgalomba hozatali engedély az említett rendelet 5. § (2) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, családbővítési kérelem, originális jogalap) került kiadásra.

A családbővítési kérelem referencia-készítménye a Normaflore belsőleges szuszpenzió, (Sanofi-Aventis Zrt.), amely készítmény Magyarországon 2005 óta van forgalomban. A gyógyszer családdhoz tartozik még a 2011-ben engedélyezett Normaflore kemény kapszula is.

A készítmény hatóanyaga többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spóra.

A készítmény javallata:

- adjuváns kezelésként a bélflóra helyreállítására antibiotikumokkal vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések esetén,
- bakteriális vagy vírus eredetű gastrointestinális fertőzés miatti akut hasmenés kiegészítő kezelésére.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Normaflore Extra 4 milliárd belsőleges szuszpenzió gyógyszerkészítmény többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spórákat tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány gyógyszer család-bővítési kérelem. A referencia-készítmény a Magyarországon 2004-ben engedélyezett Normaflore belsőleges szuszpenzió, a gyógyszer családdhoz tartozik még a 2011-ben engedélyezett Normaflore kemény kapszula (Sanofi-Aventis Zrt).

### II.2 Hatóanyag

A többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spóra hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártók hozzájárulását tanúsító nyilatkozatokat.

Név: többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spóra

A hatóanyag fehéres szuszpenzió, amelyben négy *Bacillus clausii* törzset az antibiotikum-rezisztenciára utaló O/C, N/R, SIN és T jelöléssel különböztetik meg. Az antibiotikum-rezisztenciát a hatóanyaggyártók rendszeresen ellenőrzik klóramfenikollal, rifampicinnel, sztreptomycin-szulfáttal és tetraciklin-hidrokloriddal.

A hatóanyaggyártók a baktériumtörzs szerkezetét 16S rDNS szekvenálással megfelelően igazolták, valamint benyújtották a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártók saját minőségi követelményrendszert dolgoztak ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, biokémiai és növekedési jellemzők, spórakoncentráció, pH, mikrobiológiai tisztaság, antibiotikum-rezisztencia.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia, ICH Q3 irányelvvel – részletesen ismertették.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók 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 referenciaanyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártók.



A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újvizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja 4 milliárd *Bacillus clausii* spórát tartalmazó, napi egy adagos készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény spóratartalma kétszerese a már korábban engedélyezett 2 milliárd *Bacillus clausii* spórát tartalmazó hatás-erősségnek.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény csak a következő segédanyagot tartalmazza: tisztított víz.

A készítmény fehéres, jellegzetes illatú, enyhén opaleszkáló szuszpenzió.

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

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

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6B iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

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

A készítmény csomagolása: átlátszó, színtelen LDPE tartály.

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 2 év lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió 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 engedély kiadásának.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A beadvány gyógyszer család-bővítés, a Magyarországon 2005 óta engedélyezett Normaflore belsőleges szuszpenzió kétszeres hatáserősségű készítménye.

A *Bacillus clausii* spórákat tartalmazó készítmények 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 készítmény hatásosságát és biztonságosságát a korábban engedélyezett (referencia-) készítményre vonatkozóan már előzetesen benyújtott nem-klinikai vizsgálatokra való hivatkozással támasztotta alá a kérelmező. Ilyen, saját vizsgálatokon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### III.2 Farmakológia

Orális alkalmazást követően a *Bacillus clausii* spórák – köszönhetően annak, hogy mind a kémiai, mind a fizikai hatásoknak nagymértékben ellenállnak – átjutva a gyomorsav által képzett barrieren, sértetlenül érik el a bél- traktust, ahol metabolikusan aktív vegetatív formává alakulnak.

#### III.3 Farmakokinetika

Tekintettel arra, hogy a Normaflore hatóanyaga nem kémiai anyag, hanem olyan baktériumtörzset tartalmaz, amely a béltraktusban fejt ki a hatását, a felszívódás, eloszlás, biohasznosulás és kiválasztás mechanizmusára vonatkozó hagyományos klinikai (ADME) vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

#### III. 4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény toxikológiai tulajdonságai jól ismertek.

#### III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem okoz számottevő környezeti terhelést tekintettel arra, hogy a Normaflore hatóanyaga nem kémiai anyag, hanem a környezetben elterjedten előforduló szaprofita baktérium spórái.

### **III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése**

A benyújtott nem-klinikai vizsgálatok és szakirodalmi közlemények a *Bacillus clausii* spórák farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az eredeti, referencia-készítmény a Normaflore belsőleges szuszpenzió (Sanofi-Aventis Zrt.).

A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió készítmény forgalomba hozatali engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A *Bacillus clausii* spórák humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió hatékonyságát és biztonságosságát a referencia-készítményre (Normaflore belsőleges szuszpenzió) vonatkozóan már előzetesen benyújtott klinikai vizsgálatokra való hivatkozással, szakirodalmi adatokkal, valamint egy összehasonlító biohasznosulási vizsgálattal támasztotta alá a kérelmező.

A vizsgálati eredményeken alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

### IV.2 Farmakokinetika

Tekintettel arra, hogy a Normaflore hatóanyaga nem kémiai anyag, hanem olyan baktériumtörzset tartalmaz, amely a béltraktusban fejti ki a hatását, a felszívódás, eloszlás, biohasznosulás és kiválasztás mechanizmusára vonatkozó további vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió az adagolás vonatkozásában tér el a referencia-készítménytől, így a hatáserősségek közötti farmakokinetikai hasonlóságot két összehasonlító biohasznosulási vizsgálattal igazolta a kérelmező.

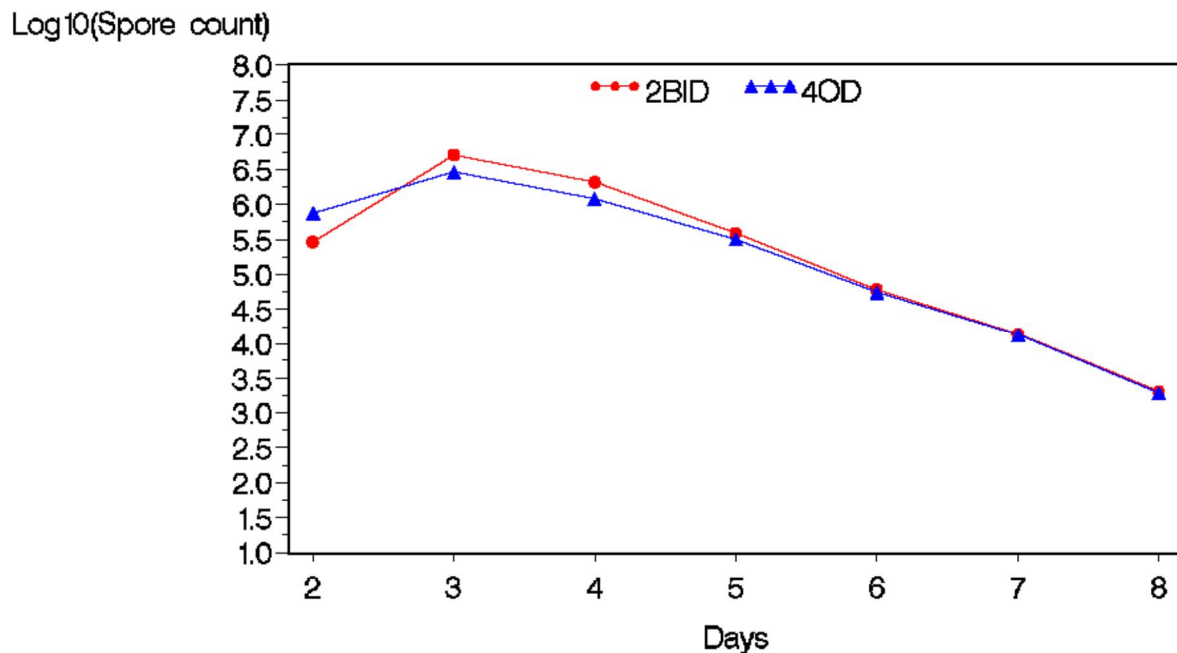
Egy centrumban zajló, keresztezett, összehasonlító, randomizált, nyílt, két vizsgálati periódusban zajló vizsgálatot végeztek. Mindkét periódusban – a két periódus között megfelelő tartamú kimosási idő telt el – az önkéntesek éhgyomorral egy napig szedték a Normaflore megfelelő hatáserősségét. Ezt követően naponta történt székletminta-vétel, amíg a székletből a baktérium spórák kimutathatóak voltak.

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

A farmakokinetikai profil meghatározása a széklettel távozó baktérium-spórák koncentrációjának (CFU) napi meghatározásán alapult.

$AUC_{0-t}$  a CFU-koncentráción alapulva trapezoid módszerrel számolták ki. A baktériumok/spórák székletben való jelenlétének medián időtartamát a Kaplan-Meier módszernek megfelelően ábrázolták és grafikusán hasonlították össze.

Eredmények (a piros gömbök a napi kétszeri adagolású Normaflore belsőleges szuszpenzióra, míg a kék háromszögek a napi egyszeri adagolású Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzióra vonatkozó adatokat mutatják):



Látható, hogy az adatok lényeges eltérést nem mutatnak. A napi egyszeri adagolású Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió egyenértékűnek tekinthető a napi kétszeri adagolásban alkalmazott referencia-készítményel.

### IV.3 Farmakodinámia

A Normaflore alkalmazása, a *Bacillus clausii* hatásának köszönhetően, segíti a bélflóra helyreállítását antibiotikumokkal vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések valamint bakteriális vagy vírus eredetű gastrointestinális fertőzés miatti akut hasmenés esetén.

Ezen felül, a mesterségesen indukált magas fokú heterológ antibiotikum-rezisztencia biztosítja a *Bacillus* számára az antibiotikumok, különösen a széles spektrumúak hatását követően kialakuló bélflóra eltérések megelőzésének, vagy az egyensúly helyreállításának terápia alapját.

### IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény hatékonyságát a jóváhagyott indikációkban az eredeti készítményre vonatkozó, korábban benyújtott klinikai vizsgálatok eredményeire való hivatkozással igazolták.

### IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását az újabb adatok elemzése is alátámasztja. Az eredeti készítmény felújítása óta rendelkezésre álló újabb adatok forrása szakirodalmi közlemények és az eredeti készítmény forgalomba hozatalát követően jelentett adatai.

### IV.6 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Túlérzékenységi reakciók, ideértve a bőrküütést és a csalánkiütést
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs
Hiányzó információ	Immundeficiens betegek

*A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok*

Ilyenek nincsenek, nem szükségesek.

*Az engedélyezést követő – a hatásosságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása*

Nem tervezik engedélyezést követő hatásossági vizsgálatok végzését, ilyenek nem is szükségesek.

#### **A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata**

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
Túlérzékenységi reakciók, ideértve a bőrküütést és a csalánkiütést.	– A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység ellenjavallatot jelent. – A kezelés felfüggesztése, ha túlérzékenységi reakció lép fel. A Sanofi-Aventis Zrt. arra ösztönzi az orvosokat és a betegeket, hogy a gyógyszert az alkalmazási előírásnak és a betegtájékoztatónak megfelelően alkalmazzák.	Nincsenek
Immundeficiens betegek	A Sanofi-Aventis Zrt. arra ösztönzi az orvosokat és a betegeket, hogy a gyógyszert az alkalmazási előírásnak és a betegtájékoztatónak megfelelően alkalmazzák, amelyek szerint a Normaflore immunkompromittált betegeknél csak szigorú orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.	Nincsenek

#### **IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése**

A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismeretek a több évtizedes gyógyászati felhasználásnak köszönhetően. A referencia-készítményre vonatkozóan már előzetesen benyújtott klinikai vizsgálatok, szakirodalmi adatok, valamint egy

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-  
és Szervezetfejlesztési Intézet  
Országos Gyógyszerészeti Intézet  
Főigazgatóság  
Budapest

Normaflore Extra  
4 milliárd/5 ml  
belsőleges szuszpenzió  
Nyilvános értékelő jelentés

összehasonlító biohasznosulási vizsgálat igazolja a *Bacillus clausii* spórák jól ismert hatásosságát és biztonságosságát.

A referencia-készítmény a Normaflore belsőleges szuszpenzió.

A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.



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

A beadvány többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spórák gyógyszer családbővítő készítménye. A családbővítési kérelem referencia-készítménye a Normaflore belsőleges szuszpenzió, (Sanofi-Aventis Zrt.), amely készítmény Magyarországon 2005 óta van forgalomban. A gyógyszer családdhoz tartozik még a 2011-ben engedélyezett Normaflore kemény kapszula is.

A Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió készítmény javallata:

- adjuváns kezelésként a bélflóra helyreállítására antibiotikumokkal vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések esetén,
- bakteriális vagy vírus eredetű gastrointestinális fertőzés miatti akut hasmenés kiegészítő kezelésére.

A kérelmező összehasonlító farmakokinetikai vizsgálattal igazolta, hogy a napi kétszeri adagolású referencia-készítmény és a napi egyszeri adagolású Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió a szervezetben egyformán viselkednek. A farmakokinetikai profil meghatározása a széklettel távozó baktérium-spórák koncentrációjának (CFU) napi meghatározásán alapult.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **Osztályozás**

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is forgalmazható.

### **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.

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