



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Leucovorin Pharmacenter

10 mg/ml oldatos injekció

(kalcium-folinát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharmacenter Europe Kft.

Kelt: 2015. október 21.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	15
III.2 Farmakológia	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	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

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció 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 Pharmacenter Europe Kft.

A készítmény hatóanyaga a kalcium-folinát. A 10 ml oldatos injekció 100 mg, a 20 ml oldatos injekció 200 mg, a 35 ml oldatos injekció 350 mg, az 50 ml oldatos injekció 500 mg, a 100 ml oldatos injekció 1000 mg folinsavat tartalmaz kalcium-folinát formájában injekciós üvegként.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Átlátszó, sárgás színű, idegen részecskéktől mentes, oldatos injekció.

Az injekciós oldat barna színű, alumínium-kupakkal és brómbutil-gumidugóval, valamint műanyag lepattintható védőlappal lezárt I. típusú injekciós üvegbe töltve.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció az úgynevezett antidótumok (olyan szerek, amelyek csökkentik a daganatellenes kezelés toxicitását) csoportjába tartozik. Az injekciót 5-fluorouracillal kombinálva alkalmazzák kolorektális daganat kezelésére is.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció alkalmazása a következő esetekben javasolt:

- a folsav-antagonisták (mint pl. a metotrexát) toxicitásának kivédésére és hatásának semlegesítésére citotoxikus kezelésekben, valamint folsav-antagonista túladagolás esetén felnőtteknél és gyerekeknél. A citotoxikus kezelés során ezt kalcium-folinát „rescue” (mentő) terápiának nevezik;
- 5-fluorouracillal kombinálva daganatellenes kezelésben.

Tudnivalók a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekciót, aki

- allergiás a kalcium-folinátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- anémia pernicioza (vésszes vérszegénység) nevű betegségben vagy más, B₁₂ vitaminhiány következtében létrejövő vérszegénységben szenved.

A terhes vagy szoptató nők kalcium-folinát és metotrexát vagy 5-fluorouracil kezelésére vonatkozó tudnivalókért lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot illetve a metotrexát és az 5-fluorouracil tartalmú készítmények betegájékoztatóját vagy alkalmazási előírását.

Gyermekek

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció hatásosságát és biztonságosságát 5-fluorouracillal kombinálva még nem vizsgálták kolorektális daganatban szenvedő gyermekeknél. Ezért a készítmény alkalmazása ebben az indikációban gyermekeknél nem ajánlott.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció csak izomba vagy vénába adható, intratekális alkalmazása tilos. Metotrexát intratekális túladagolását követően történt kalcium-folinát intratekális alkalmazásával kapcsolatban halálesetről számoltak be.

Általánosságban elmondható, hogy a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció metotrexáttal vagy 5-fluorouracillal történő használata csak a daganatellenes kemoterápiában jártas orvos közvetlen felügyelete alatt történhet.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekcióval történő kezelés elfedheti az anémia pernicioza (vésszes vérszegénység) és más B₁₂-vitamin hiányából eredő anémia tüneteit.

Sok citotoxikus – direkt vagy indirekt DNS szintézis-gátló – gyógyszer (pl. hidroxikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tioguanin) makrocitózist okoz. Az ilyen típusú makrocitózist nem szabad folsavval kezelni.

Fenobarbitállal, fenitoinnal, primidonnal és szukcinimiddal kezelt epilepsziában szenvedő betegeknek az antiepileptikus gyógyszerek plazmakoncentrációinak csökkenése következtében fokozódhat a rohamok gyakorisága. Klinikai ellenőrzés, a plazmakoncentrációk ellenőrzése, és ha szükséges az antiepileptikum adagjának módosítása javasolt a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció használata során és a kezelés leállítása után (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció”).

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció együttes alkalmazása 5-fluorouracil kezeléssel

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció főként idős vagy legyengült betegeknek fokozhatja az 5-fluorouracil toxicitásának kockázatát. A leggyakoribb tünetek, amelyek miatt a dózis módosítására lehet szükség, a leukopénia, nyálkahártya gyulladás, szájnyalkahártya gyulladás és/vagy a hasmenés. A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció és az 5-fluorouracil kombinációban történő használatánál az 5-fluorouracil adagját toxicitás esetén jobban kell csökkenteni, mint az 5-fluorouracil önmagában történő alkalmazása esetén.

A kombinált 5-fluorouracil / Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció kezelést se elkezdni, se folytatni nem szabad olyan betegeknek, akiknél emésztőrendszeri toxicitás tünetei vannak jelen, függetlenül azok súlyosságától, mindaddig, ameddig ezek a tünetek teljesen meg nem szűnnek.

A hasmenés az emésztőrendszeri toxicitás egyik jele lehet, ezért a hasmenésben szenvedő betegeket a tünetek teljes megszűnéséig gondosan felügyelni kell, mivel gyors, halálhoz vezető klinikai állapotromlás következhet be. Hasmenés és/vagy szájnyálkahártya gyulladás esetén ajánlatos az 5-fluorouracil adagját csökkenteni a tünetek teljes megszűnéséig. Elsősorban idős és betegség miatt alacsony teherbíróképességgel rendelkező betegek fogékonyak a toxikus hatásokra. Ezért ezeknek a betegeknek a kezelése különös figyelmet igényel.

Idős, illetve korábban sugárterápiás kezelésben részesülő betegeknél ajánlatos csökkentett 5-fluorouracil dózissal kezdeni a kezelést.

A kombinált 5-fluorouracil / Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció kezelésben részesülő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a kalcium szintet, illetve alacsony kalcium szint esetén a kalciumot pótolni kell.

Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció / metotrexát kezelés alkalmazása

A metotrexát-toxicitás esetén szükséges dózismódosítást illetően lásd a metotrexát alkalmazási előírását.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció nem befolyásolja a metotrexát nem vérképző szervi mérgező hatásait, mint például a metotrexát és/vagy anyagszere termékeinek vesében történő kicsapódása miatt létrejövő vesekárosító hatást. Azoknál a betegeknél, akiknél késleltetett, korai metotrexát szint csökkenés figyelhető meg, nagyobb a valószínűsége a visszafordítható veseelégtelenség, és minden metotrexáttal társuló toxicitás kialakulásának (kérjük, nézze meg a metotrexát alkalmazási előírását). A korábban már fennálló vagy metotrexát kiváltotta veseelégtelenség potenciálisan késleltetett metotrexát kiválasztással társul, s nagyobb dózist vagy hosszabb időtartamú Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció kezelést tehet szükségessé.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció nagy dózisban történő alkalmazása kerülendő, mivel ez ronthatja a metotrexát daganatellenes hatását, különösképpen a központi idegrendszeri daganatok esetén, ahol a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció hatóanyaga, a kalcium-folinát az ismételt kezelési ciklusok során felhalmozódik.

Tudnivalók a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció felhasználásáról és kezeléséről

Felhasználás előtt a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekciót vizuálisan meg kell vizsgálni. Az injekcióhoz vagy infúzióhoz való oldatnak világossárgás színűnek kell lennie. Ha zavaros, vagy szemcsék láthatók benne, akkor az oldatot ki kell dobni. Az injekcióhoz és infúzióhoz való Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció csak egyszer használható fel.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Fontos információk a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció segédanyagáról

- A 100 mg kalcium-folinátot tartalmazó injekciós oldatban 1,4 mmol (31,5 mg) nátrium található,
- a 200 mg kalcium-folinátot tartalmazó injekciós oldatban 2,7 mmol (63 mg) nátrium található,
- a 350 mg kalcium-folinátot tartalmazó injekciós oldatban 4,8 mmol (110,2 mg) nátrium található,
- az 500 mg kalcium-folinátot tartalmazó injekciós oldatban 6,8 mmol (157,4 mg) nátrium található,
- az 1000 mg kalcium-folinátot tartalmazó injekciós oldatban 13,7 mmol (314,8 mg) nátrium található.

Ezt figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akik nátriumszegény diéta (alacsony nátrium/nátrium-klorid bevitel) alatt állnak.

Egyéb gyógyszerek és a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. A következő figyelmeztetések a beteg által a közelmúltban szedett, ill. gyógykezelése során a későbbiekben alkalmazásra kerülő készítményekre is vonatkozhatnak.

Ha a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció folsav-antagonistával (például: kotrimoxazol, pirimetamin) együtt kerül alkalmazásra, akkor a folsav-antagonista hatása csökkenhet, vagy teljesen megszűnhet.

Epilepsiában szenvedő fenobarbitállal, fenitoinnal, primidonnal és szukcinimiddal kezelt betegeknél az antiepileptikus gyógyszerek hatása csökkenhet és fokozódhat a rohamok gyakorisága. Klinikai ellenőrzés, és vérvizsgálat is szükséges lehet, melyek alapján az antiepileptikum adagjának módosítása javasolt a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció használata során és a kezelés leállítása után.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció és az 5-fluorouracil együttes alkalmazásáról kimutatták, hogy fokozza az 5-fluorouracil hatásosságát és toxicitását.

Gyógyszer-összeférhetetlenségek

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció és a droperidol, az 5-fluorouracil, a foszkarnet és a metotrexát injekciós formájával kapcsolatban összeférhetetlenségről számoltak be.

Droperidol:

- 0,5 ml-es, 1,25 mg droperidolt tartalmazó ampullát és a 0,5 ml-es 5 mg kalcium-folinátot tartalmazó ampullát egy fecskendőbe felszívva 25°C-on, 8 perces centrifugálást követően 5 perc után kicsapódás észlelhető a fecskendőben;
- 0,5 ml-es 2,5 mg droperidolt tartalmazó ampullát 0,5 ml-es 10 mg kalcium-folinátot tartalmazó ampullával összekeverve azonnali kicsapódást észleltek, ha a

gyógyszereket egymás után az Y-helyre injektálták, az Y-hely két injekció közötti kimosása nélkül.

Foszkarnet: 24 mg/ml-es foszkarnet injekciót 20 mg/ml-es kalcium-folináttal vegyítve csapadékos, sárga oldat megjelenését tapasztalták.

5-Fluorouracil: a kalcium-folinát és az 5-fluorouracil összekeverhető és alkalmazható egy infúzióban. 100 ml Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció és 100 ml 5-fluorouracil 50 mg/ml oldatos injekció keveréke fizikai és kémiai stabilitását poliizoprénnel infúziós zsákban 32 °C-on fénytől védve 2 napig bizonyítottan megőrzi.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Ez az injekció étkezéstől függetlenül alkalmazható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Terhesség: klinikai vizsgálatot terhes, illetve szoptató nőknél nem végeztek. Szabályszerű reprodukciós toxicitási vizsgálatok a gyógyszer hatóanyagával, a kalcium-folináttal nem történtek. Noha semmi nem utal arra, hogy terhesség alatt alkalmazva a folsav káros hatást idézne elő, a vizsgálatok hiánya miatt terhesség alatt csak a gyógyszer alkalmazásából az anyának származó előnyök és a magzatra gyakorolt lehetséges károsító hatások mérlegelését követően alkalmazható.

Szoptatás: nem ismert, hogy a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció hatóanyaga, a kalcium-folinát kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért ez az injekció alkalmazható szoptatás alatt, ha a terápiás indikációk szerint az alkalmazása indokolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nincs bizonyíték arra, hogy a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció hatással lenne a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre.

Hogyan kell alkalmazni a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekciót?

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció kizárólag intramuszkulárisan vagy intravénásan alkalmazható. Az alkalmazás előtt 0,9 %-os nátrium-klorid oldattal vagy 5 %-os glükóz oldattal hígítani lehet. Intravénás alkalmazás esetén percnként legfeljebb 160 mg kalcium-folinát adható be az oldat kalcium-tartalma miatt.

Mi történik, ha az előírtnál több Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció került beadásra?

Nem számoltak be súlyos következményekről azoknál a betegeknél, akik az ajánlott dózisonál lényegesen több Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekciót kaptak. A túlzott mennyiségű Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció azonban teljesen semlegesítheti a folsav-antagonisták kemoterápiás hatását.

5-fluorouracil és kalcium-folinát kombináció túladagolása esetén az 5-fluorouracil túladagolására vonatkozó utasításokat kell követni.

Mi a teendő, ha kimaradt a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció egy adagja?

A soron következő előírt adagolási időpontban nem szabad dupla adagot alkalmazni.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az összes terápiás indikációban fellépő mellékhatások a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekcióval összefüggésben:

Immunrendszeri betegségek és tünetek, **nagyon ritka** (10000-ből legfeljebb 1 beteget érint): allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciókat és a csalánkiütést (urticariát) is.

Pszichiátriai betegségek és tünetek, **ritka** (10000-ből 1-10 beteget érint): álmatlanság, nyugtalanság, és depresszió nagy dózisok alkalmazása után.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek, **ritka** (10000-ből 1-10 beteget érint): nagy dózist követően emésztőrendszeri rendellenességek.

Idegrendszeri betegségek és tünetek, **ritka (10000-ből 1-10 beteget érint):** epilepsziás rohamok gyakoriságának fokozódása.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: **nem** gyakori (1000-ből 1-10 beteget érint): a kalcium-folinát injekciós oldat formájában történő alkalmazása esetén lázat figyeltek meg.

5-fluorouracillal történő kombinációs kezelés esetében: általánosságban, a biztonságossági profil az alkalmazott 5-fluorouracil sémán múlik az 5-fluorouracil kiváltotta toxicitás fokozódása miatt.

Havonkénti adagoláskor fellépő mellékhatások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: **nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érint-
het): hányinger és hányás.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók, **nagyon gyakori** (10-ből több mint 1
beteget érinthet): (súlyos) nyálkahártya-gyulladás

Hetenkénti adagoláskor fellépő mellékhatások: emésztőrendszeri betegségek és tünetek,
**nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet): hasmenés magas fokú toxicitással
és dehidrációval (kiszáradással), mely kórházi kezelést indokol, és akár halált is okozhat.**

Hogyan kell a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekciót tárolni?

Hűtőszekrényben 2-8 °C között tárolandó.

Az ampulla/injekciós üveg a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban táro-
landó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az elkészített injekciós oldat felhasználhatósága

A Leucovorin Pharmacenter 5-fluorouracillal készített keveréke fizikai és kémiai stabilitását
poliizoprén infúziós zsákban 32 °C-on fénytől védve 2 napig bizonyítottan megőrzi.

100 ml Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció és 100 ml 5-fluorouracil 50
mg/ml injekció keverékét tesztelve a következő koncentrációs értékeket kapták:

Koncentráció a végső keverékben (mg/ml)	
Leucovorin Pharmacenter (folinsav)	5-fluorouracil
5,0	25,0

A készítményt mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni.

Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követően eltelt időért és a tárolás
körülményeiért a felhasználó felelős. Amennyiben a keveréket ellenőrzött és jóváhagyott
aszéptikus körülmények között készítették a tárolási idő szobahőmérsékleten (legfeljebb 25
°C-on) nem haladhatja meg a 24 órát.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. március 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció 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 Pharmacenter Europe Kft.

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 Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció esetében nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. Az originális készítmény a Leucovorin 300 mg, Injections lösung (Wyeth Pharma GmbH, Németország, 1986), amelynek Magyarországon nincs forgalomba hozatali engedélye.

A készítmény hatóanyaga a kalcium-folinát.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a referencia-készítmény javallataival.

A kalcium-folinát alkalmazása javasolt:

- a folsav-antagonisták, mint például a metotrexát toxicitásának kivédésére és hatásának semlegesítésére citotoxikus kezelésekben, valamint folsav-antagonista túladagolás esetén felnőtteknél és gyerekeknél. A citotoxikus kezelés során ezt kalcium-folinát „rescue” terápiának nevezik.
- 5-fluorouracillal kombinálva citotoxikus kezelésben.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény kalcium-folinátot tartalmaz hatóanyagként.

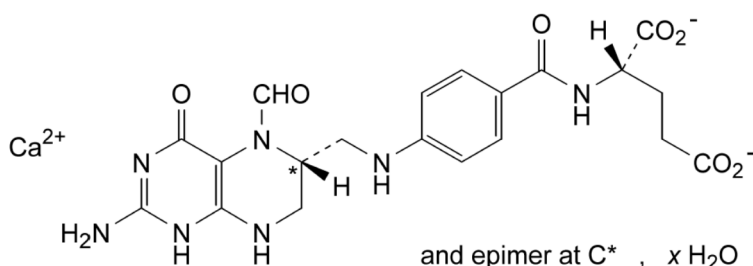
A kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus. A referencia-készítmény az 1986-ban engedélyezett Leucovorin 300 mg oldatos injekció (Wyeth Pharma GmbH) volt. A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): kalcium-folinát

Kémiai név: kalcium-[(2*S*)-2-[[4-[[[(6*RS*)-2-amino-5-formil-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropteridin-6-il]metil]amino]benzoil]amino]pentándioát)



A kalcium-folinát fehér vagy halványsárga, amorf, illetve kristályos por. Vízben mérsékelten oldódik; acetonban és alkoholban gyakorlatilag nem oldódik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékokra és a gyógyszerkönyvi cikkelyben nem szereplő szennyezőkre.

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 teljesí-

tőkéességét 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 újravizsgálati 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 a referencia-készítményhez alapvetően hasonló gyógyszer 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 segédanyagokat tartalmazza: nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz, nitrogén (mint védőgáz).

A készítmény külleme: átlátszó, sárgás színű, idegen részecskéktől mentes oldatos injekció.

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. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a gyógyszerformára jellemző fizikai-kémiai 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 készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. 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 követelményeknek.

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

Csomagolása: 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml vagy 100 ml injekciós oldat alumínium kupakkal, brómbutil-gumidugóval és műanyag lepattintható védőlappal lezárt, barna színű I. típusú injekciós üvegben.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a útmutatóknak, irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 30 hónap lejáratú időt. A készítmény hűtőszekrényben (2°C – 8°C), a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A kalcium-folinát 5-fluorouracillal készített keveréke fizikai és kémiai stabilitását poliizoprén infúziós zsákban 32 °C-on fénytől védve 2 napig bizonyítottan megőrzi.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció 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 referencia-gyógyszerre hivatkozó, generikus. Az originális (referencia-) készítmény a Leucovorin 300 mg, Injections lösung (Wyeth Pharma GmbH, Németország, az engedélyezés éve: 1986).

A kalcium-folinát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat-haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány 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 kalcium-folinát az 5-formil-tetrahidrofolsav kalcium sója. Ez a folsav aktív metabolitja és a nukleinsav szintézis alapvető koenzime a citotoxikus kezelés során. *In vitro* és *in vivo* állatkísérletes vizsgálatokban igazolták, hogy a metotrexát sejtkárosító hatása kivédhető megfelelő mennyiségű kalcium-folát adagolással.

A timidilát-szintáz működéséhez redukált folsav (5, 10-metilén-tetrahidro-folsav) szükséges. A redukált folsav metilén-csoportja a dezoxi-uridilátra kerül, a metilén-csoport metilcsoporttá redukálódik, így timidilát keletkezik, miközben dihidrofolsav keletkezik. A kalcium-folinát a dihidro-folát reduktáz enzim gátlása mellett is könnyen átalakul tetrahidrofoláttá, ezáltal a DNS szintézis tovább folyhat.

III.3 Farmakokinetika

A leucovorin-izomerek kinetikai jellemzőit vizsgálták kutyában. A természetes (l)-izomer félélettideje 47 ± 4 perc, míg a nem természetes (d)-izomeré 143 ± 15 perc. A renális clearance és a dózissal arányos glomerulus filtráció mértéke megegyezik a kétféle izomer esetében. Az l-izomer nagymértékben metabolizálódik, a d-izomer felhalmozódik a szervezetben és csak a vesén keresztül választódik ki. Bizonyos esetekben a d-leucovorin kumulációja befolyásolhatja a mentő terápia hatékonyságát.

III.4 Toxikológia

A leucovorin i.v. LD₅₀ értéke 991 mg/kg egérben; tremor, ataxia, végül klónusos görcsök okozták az állatok elhullását. A *per os* kezelést alkalmazó, ismételt adagolású toxikológiai

vizsgálatok szerint a leucovorin ártalmatlannak bizonyult patkányban és kutyaiban. A hatóanyag reprodukciós toxikológiai és mutagén, ill. karcinogén hatását nem vizsgálták.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázatbecslést, 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.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a kalcium-folinát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A kalcium-folinát alkalmazása javasolt folsav-antagonisták (például metotrexát) toxicitásának kivédésére és hatásának semlegesítésére citotoxikus kezelésekben, valamint folsav-antagonista túladagolás esetén (ún. kalcium-folinát „rescue” terápia). A kalcium-folinát 5-fluorouracillal kombinálva citotoxikus kezelésben javasolt.

A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

A kalcium-folinát humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, így a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

A vonatkozó EU-döntési eljárás (a 2001/83/EC irányelv 30. cikkelye szerint, EMEA/CPMP/3736/03) során az alábbi kinetikai adatokat értékelték és hagyták jóvá, a hatóanyag kinetikai jellemzésére vonatkozóan újabb releváns szakirodalmi adat nem ismeretes.

A készítmény vizes oldat, intramuscularis alkalmazását követően a szisztémás hozzáférhetőség hasonló az intravénás alkalmazásnál tapasztaltakhoz, a csúcs-szérumszint (C_{max}) azonban alacsonyabb. A kalcium-folinát racemát, melyben az L-forma (L-5-formil-tetrahidrofolsav, L-5-formil-THF) az aktív enantiomer. A folsav legjelentősebb metabolitja az 5-metil-tetrahidrofolsav (5-metil-THF), mely elsősorban a májban és a bél nyálkahártyában termelődik. A folsav eloszlási térfogata nem ismert. Az anyavegyület (D/L-formil-tetrahidrofolsav, folinsav) a csúcs szérumkoncentrációt az intravénás alkalmazást követően 10 perc múlva éri el.

Az L-5-formil-THF és az 5-metil-THF AUC értéke $28,4 \pm 3,5$ mg·min/l és 129 ± 112 mg·min/l volt 25 mg-os adagot követően. Az inaktív D-izomer nagyobb koncentrációban van jelen, mint az L-5-formil-tetrahidrofolát.

Az aktív L-forma eliminációs féleletideje 32-35 perc, az inaktív D-formaé pedig 352-485 perc. Az aktív metabolitok teljes féleletideje körülbelül 6 óra (intravénás és intramuszkuláris alkalmazást követően). A hatóanyag 80-90 %-ban a vizelettel (5- és 10-formil-tetrahidrofolát inaktív metabolitok) és 5-8 %-ban a széklettel választódik ki.

Mivel az injekciós készítmény vizes oldat, a vonatkozó EU-útmutató szerint nem szükséges a bioegyenértékűség vizsgálata abban az esetben, amikor az engedélyezendő készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originátor (referencia-) készítmény összetételének.

IV.3 Farmakodinámia

A kalcium-folinátot általában a folát-antagonisták, mint a metotrexát toxicitásának csökkentésére és hatásának semlegesítésére használják. A kalcium-folinát és a folát-antagonisták kompetitív módon ugyanazt a transzport rendszert használják a sejtbe történő bejutáshoz, fokozva ezáltal a folát-antagonista kiáramlását. A csökkent intracelluláris folát-szint feltöltésével megvédi a sejteket a folát-antagonisták hatásaitól. A kalcium-folinát a tetrahidrofolát preredukált forrásaként szolgál, ezért ki tudja kerülni a folát-antagonista blokádot, és folsav forrást biztosít számos koenzim számára.

A kalcium-folinátot szintén gyakran alkalmazzák fluoropiridin (5-FU) biokémiai modulálásához annak citotoxikus hatásának fokozására. Az 5-fluorouracil gátolja a timidilát-szintetázt, a pirimidin-bioszintézis egyik kulcsenzimét, és a kalcium-folinát fokozza a timidilát-szintetáz (TS) gátlását az intracelluláris folát-szint növelésével, mivel stabilizálja az 5-FU-TS komplexet, és ezáltal erősíti a citotoxikus hatást.

A kalcium-folinát hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Ez a tény generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kalcium-folinátot több évtizede alkalmazzák a klinikumban a megjelölt javallatokban. A hatóanyag klinikai hatásosságát közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményt nem nyújtottak be, ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A kalcium-folinát hatóanyag tartalmú készítmények több évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az engedélyezendő készítmény biztonságossága is azonos, amennyiben az alkalmazási előírásnak megfelelően alkalmazzák.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglalója a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata a következő oldalon látható.

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	• az anaemia perniciosa és más B₁₂-vitamin hiányból eredő anémia rosszabbodása, • citotoxikus, direkt vagy indirekt DNS-szintézist gátló gyógyszerek által okozott macrocytosis, • gyógyszerkölcsonhatás – az antiepileptikumok (<i>fenobarbitál, fenitoin, pirimidon és szukcinimidek</i>) hatását csökkentheti és fokozhatja a rohamok gyakoriságát, • gyógyszerkölcsonhatás – a folsav-antagonista hatású gyógyszerek (<i>pl. ko-trimoxazol, pirimetamin</i>) hatását csökkentheti vagy teljesen megszüntetheti.
Fontos lehetséges kockázatok	nincsenek.
Hiányzó információ	az alkalmazás biztonságossága terhesség és szoptatás idején.

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.

Rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A gyógyszer hatóanyaga jelenleg nem szerepel az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista). A forgalomba hozatali engedély jogosultja *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 8. § (3) bekezdése értelmében nem köteles a forgalomba hozatalt követően időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, mindaddig, amíg az EURD lista vagy az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-biztonsági Intézet erről másképpen nem rendelkezik.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Leucovorin Pharmacenter 10

mg/ml oldatos injekció készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyezendő készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a hivatkozott, referencia-készítménynek.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció készítmény bioegyenértékű az originális Leucovorin 300 mg, Injections lösung (Wyeth Pharma GmbH, Németország, 1986) készítménnyel, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a kalcium-folinát készítménye. A kért javallat:

- a folsav-antagonisták, mint például a metotrexát toxicitásának kivédésére és hatásának semlegesítésére citotoxikus kezelésekben, valamint folsav-antagonista túladagolás esetén felnőtteknél és gyerekeknél. A citotoxikus kezelés során ezt kalcium-folinát „rescue” terápiának nevezik;
- 5-fluorouracillal kombinálva citotoxikus kezelésben.

A Leucovorin Pharmacenter 10 mg/ml oldatos injekció készítmény bioegyenértékű az origi-
nális Leucovorin 300 mg, Injections lösung (Wyeth Pharma GmbH, első ízben Németország-
ban engedélyezték 1986-ban). A két injekciós készítmény indikációja megegyezik.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készit-
mény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A kalcium-
folinátra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás érté-
két.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szak-
orvosi 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

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Leucovorin Pharmacenter
10 mg/ml oldatos injekció
Nyilvános értékelő jelentés

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: