



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

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

E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Hydroxocobalamin RPH  
Pharmaceuticals**

**1 mg/ml oldatos injekció**

**(hidroxokobalamin-klorid)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: RPH Pharmaceuticals AB**

**Kelt: 2015. december 10.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	6
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 .....	12
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....	12
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés .....	13
IV.2 Farmakokinetika .....	13
IV.3 Farmakodinámia .....	13
IV.4 Klinikai hatásosság .....	14
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	14
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....	14
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	14
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	15
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....	15
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás .....	16
V.2 Oszályozás .....	16
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	16
<b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b>	

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelt a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 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 az RPH Pharmaceuticals AB.

A készítmény hatóanyaga a hidroxokobalamin-klorid.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, sósav (pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció piros színű, tiszta oldat, 1 ml polisztirol tálcába helyezett I-es típusú, törővonallal ellátott barna üvegampullában és dobozban.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals B<sub>12</sub>-vitamin készítmény. A vészes vérszegénység (anémia perniciosza, a vérszegénység egy speciális formája, amely a B<sub>12</sub>-vitamin hiánya miatt lép fel) és egyéb B<sub>12</sub>-vitaminhiányos állapotok kezelésére szolgál, ha a tablettá (önmagában) nem bizonyul elégségesnek.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals a B<sub>12</sub>-vitamin bélből való felszívódásának vizsgálatára (Schilling-teszt, telítő dózis) is szolgál.

### **Tudnivalók a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals alkalmazása előtt**

*A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals nem alkalmazható annál, aki allergiás a hidroxokobalaminra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.*

#### *Figylemeztetések és óvintézkedések*

Léber-betegségben (fokozatos látásvesztéssel járó örökletes betegség) szenvedő betegeknél a készítmény csak fokozott óvatossággal alkalmazható, mert a B<sub>12</sub>-vitamin hatására súlyos és gyors ütemű látóideg-sorvadás fordulhat elő.

A B<sub>12</sub>-vitamin hatására megnövekszik a szervezet káliumigénye, ezért kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti vérének káliumszintjét, és szükség esetén káliumpótlást írhat elő.

Az erős dohányzás hatástalanítja a B<sub>12</sub>-vitamint.

#### *Egyéb gyógyszerek és a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals*

Hosszantartó acetilszalicilsav-alkalmazás, a fogamzásgátló gyógyszerek, nagy mennyiségű C-vitamin vagy aszkorbinsav bevitele csökkentik a B<sub>12</sub>-vitamin mennyiségét a vérben.

Az alkohol, egyes köszvényellenes szerek (kolchicin), egyes TBC-ellenes szerek (para-aminoszalicilsav), gyomorsav elválasztást csökkentő szerek (ún. H<sub>2</sub>-antagonisták), és a neomicin csökkenthetik a felszívódást a bélben.

Az antibiotikumok, a metotrexát, a primetamin és a klóramfenikol megváltoztathatja a vérben a B<sub>12</sub>-vitamin szint meghatározásának eredményeit.

#### *Terhesség, szoptatás és termékenység*

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals terhesség, illetve szoptatás alatt alkalmazható.

A hidroxokobalamin kiválasztódik az anyatejbe, de a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals terápiás dózisban történő alkalmazása esetén hatása az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre nem várható.

#### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### *A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals nátriumot tartalmaz*

Ez a gyógyszer 3,5 mg nátriumot, azaz kevesebb, mint 1 mmol per adag nátriumot tartalmaz, így gyakorlatilag nátriummentes.

### **Hogyan kell alkalmazni a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t?**

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t izomba vagy bőr alá adott injekcióban alkalmazzák. A gyógyszert a gondozást végző egészségügyi szakember vagy kezelőorvos adja be.

A megfelelő adagot és a kezelés időtartamát a kezelőorvos fogja meghatározni a beteg állapota alapján.

#### *Mi történik, ha az előírtnál több Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t alkalmaztak?*

Aki úgy gondolja, hogy túl sok Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t kapott, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, noha a túladagolás általában nem jár semmilyen tünettel.

#### *Mit tegyen, akinek elfelejtették beadni a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t?*

Aki úgy gondolja, hogy egy adagot elfelejtettek neki beadni, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

#### *Abbahagyható-e idő előtt a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals alkalmazása?*

Aki abba kívánja hagyni a kezelést, forduljon kezelőorvosához.

## **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

*Azonnal forduljon kezelőorvosához, aki az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja: hirtelen jelentkező túlérzékenységi/allergiás reakció, beleértve a bőrreakciókat (például kiütés, viszketés), ritkán anafilaxia (életveszélyes allergiás reakció).*

*További lehetséges mellékhatások:*

- véstes vérszegénység esetén az alkalmazás első néhány hete során vérképzési zavar (reaktív trombocitózis) jelentkezhet;
- káliumhiány (hipokalémia) következtében szívritmuszavar (arritmia) léphet fel;
- hányinger, hányás, hasmenés;
- akné, kiütések és hólyagok;
- fejfájás;
- érzékszavarok, pl. zsibbadás, bizsergés, tüsszúrásszerű érzés;
- remegés;
- a vizelet elszíneződése;
- láz, hidegrázás, melegségérzés, kivörösödés, szédülés, rossz közérzet, fájdalom. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók, például fájdalom, bőrpír, viszketés, keményedés és duzzanat.

A felsorolt mellékhatások jelentkezésének gyakoriságáról nem áll rendelkezésre információ.

## **Hogyan kell a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals-t tárolni?**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. november 2-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az RPH Pharmaceuticals AB., Svédország.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználásra hivatkozó jogalap) került kiadásra. A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a hidroxokobalamin, amely több, mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben. A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció készítmény hatóanyagtartalma és indikációja megegyezik a Vibeden 1 mg/ml oldatos injekció készítmény hatóanyagtartalmával és indikációjával, amely készítményt Dániában 1961-ben engedélyeztek.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció javallata: anaemia perniciosa és egyéb B<sub>12</sub>-vitamin hiányos állapotok, ahol az orális pótlás nem bizonyult elegendőnek. A Schilling teszt során telítő dózisként.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény hidroxokobalamin-kloridot tartalmaz hatóanyagként.

A nemzeti kérelem alapja az 52/2005 EüM rendelet, valamint a 2001/83/EK irányelv 8(3) bekezdése, kiegészítve az 1. melléklet II. rész 1. pontjával (jól megalapozott gyógyászati alkalmazás). Ennek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

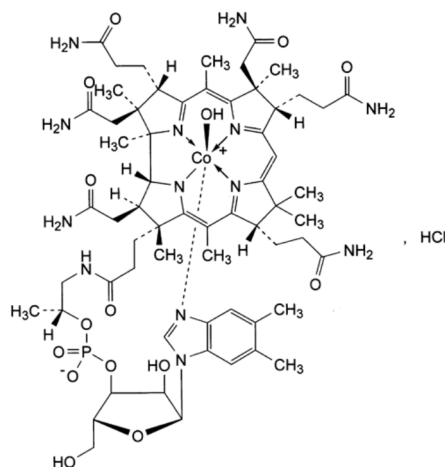
### II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): hidroxokobalamin-klorid

Kémiai név: [Co $\alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-dimetilbenzimidazolil)]-Co $\beta$ -hidroxokobamid]-klorid

Szerkezet:



A hidroxokobalamin-klorid erősen higroszkópos sötétvörös, kristályos por vagy sötétvörös kristályok. Oldódik vízben és etanolban, gyakorlatilag nem oldódik acetonban és dietil-éterben. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

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-maradéokra, rokon vegyületekre és pH-ra.



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

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

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

A hatóanyag újravizsgálati ideje 4 év 2-8°C tárolási hőmérsékleten, sötét helyen tárolva levegőtől elzárva, PE dugóval és PP kupakkal lezárt alumínium tartályban.

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

### **II.3 Gyógyszerkészítmény**

A készítmény fejlesztésénél a gyógyszerkönyv követelményeit, a gyógyszerformára jellemző tulajdonságokat, előállítási technológiát, ill. a már forgalomban lévő hasonló készítményeket vették alapul, s mindezt megfelelően dokumentálták. Összehasonlító készítményként a Vibeden 1 mg/ml injekció készítményt használták. 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, sósav és injekcióhoz való víz.

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.

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 specifikációnak.

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

Az injekciós oldatot borostyánszínű I-es típusú ampullába töltik, melyen fehér törővonal található. Az ampullák másodlagos csomagolása átlátszó polisztirol tálca, 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 24 hónapos lejárati időt. A készítmény tárolási körülménye: 25°C alatt tárolandó.

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

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

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (gyógyszerész) állította össze. A nem-klinikai összefoglalóban hivatkozott közlemények száma (14) és azok megjelenési ideje (1965-től 2011-ig) elfogadható.

A hidroxokobalamin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek.

#### **III.2 Farmakológia**

A hidroxokobalamin hatásmechanizmusára vonatkozóan állatkísérletes vizsgálati eredményeket nem tartalmaz a nem-klinikai összefoglaló. Állatkísérletes adatok csak a cianid-mérgezésben antidótumként alkalmazott hidroxokobalamin alkalmazására vonatkoznak.

#### **III.3 Farmakokinetika**

A hidroxokobalamin farmakokinetikai jellemzésére vonatkozóan kevés állatkísérletes szakirodalmi közlemény lelhető fel. Kimutatták, hogy nyúlban az intramuszkulárisan adagolt hidroxokobalamin nagyobb mértékben kerül a májba, mint a cianokobalamin. A vesében viszont a cianokobalamin felvétele jelentősebb, ezért a B<sub>12</sub>-vitamin szöveti megoszlásában eltérő hatásmechanizmus tételezhető fel. Patkányban a hidroxokobalamin a májban alakul át koenzimmé, és ez az átalakulás nagyobb mérvű, mint a cianokobalamin alkalmazásakor. Kutyában a hidroxokobalamin a vizelettel ürül.

#### **III.4 Toxikológia**

A hidroxokobalamin akut toxicitása alacsony. Az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok szerint a hatóanyag a májban, a vesében és a csontvelőben túlzott mértékben halmozódik fel, ennek következtében ezeket a szerveket károsítja elsősorban. A hidroxokobalamin nem genotoxikus, karcinogén hatását nem vizsgálták. A szaporodás-biológiai hatás értékeléséhez további vizsgálatokra van szükség.

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz környezetterhelési kockázatbecslést, amely megfelel a vonatkozó Európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel a készítmény hatóanyaga vitamin.

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

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (orvos, PhD) készítette, a hivatkozott közlemények száma (41) és azok megjelenési ideje (1956-tól 2013-ig) elfogadható.

A kérelmezett készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehetett tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

A szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek.

### IV.2 Farmakokinetika

A hidroxokobalamin parenterális alkalmazása után a plazmaszintek gyorsan kialakulnak. A hidroxokobalamin nagymértékben kötődik a transzkobalamin nevű specifikus plazmafehérjékhez.

A hatóanyag a transzkobalamin-kötésből felszabadulva koenzimké alakul és két kobalamin-dependens enzimhez kötődik, a metionin-szintázhoz és a metilmalonil-CoA-mutázhoz.

A hidroxokobalamin a sejtplazmában metilkobalaminná, a mitokondriumban 5-dezoxi-adenozilkobalaminná alakul. A metilkobalamin az intracelluláris hidroxokobalaminnak csak egy kis hányada, a plazmában a főként metilkobalamin formában van jelen, és B<sub>12</sub>-vitaminhiány esetén ebben a formájában csökken.

A hidroxokobalamin a májban tárolódik, az epével választódik ki, majd az enterohepatikus körforgásnak megfelelően nagymértékben visszaszívódik. A hatóanyag teljes mennyisége 24 órán belül a vizelettel ürül. A hidroxokobalamin átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe.

### IV.3 Farmakodinámia

A hidroxokobalamin esszenciális az emberi szervezet számára, két fontos enzimreakcióban vesz részt. Az egyik reakcióban, a metilmalonil-CoA — szukcinil-CoA átalakulás során a dezoxi-adenozilkobalamin kofaktora a reakciót katalizáló metilmalonil-CoA-mutáz enzimnek. B<sub>12</sub>-vitamin hiányban ez az átalakulás nem játszódik le, a metilmalonil-CoA szubsztrát felhalmozódik, amely metabolitjának, a metilmalonátnak az akkumulációjával, valamint kóros zsírsavak szintézisével jár, amelyek felhalmozódnak a sejtmembránokban, valamint a központi idegrendszerben.

A másik reakció során a metilkobalamin a metionin-szintáz (5-metil-tetrahydrofolát metiltranszferáz) enzim által katalizált 5-metil-tetrahydrofolát — tetrahydrofolát, valamint a homocisztein — metionin átalakuláshoz szükséges. B<sub>12</sub>-vitamin hiányban az 5-metil-tetrahydrofolát („metil-folát csapda”) és a homocisztein akkumulálódnak. Ennek következtében a DNS-szintézishez szükséges folát-kofaktorok hiánya alakul ki. Ennek megfelelően a metilmalonát- és a homocisztein-meghatározás hozzájárul a B<sub>12</sub>-vitamin és folsavhiány diagnosztikus meghatározási lehetőségeihez. Kimutatták, hogy a B<sub>12</sub>-vitamin normalizálja az emelkedett metilmalonát-szintet.

#### IV.4 Klinikai hatásosság

A hidroxokobalamin klinikai hatásosságát a több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás és a jóváhagyott indikációkra vonatkozó szakirodalmi publikációk eredményei igazolják. Saját vizsgálati eredményt a kérelmezőnek nem kellett benyújtania.

#### IV.5 Klinikai biztonságosság

A hidroxokobalamin klinikai biztonságosságát a több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás és a készítmény biztonságosságára vonatkozó szakirodalmi publikációk eredményei igazolják.

#### IV.6 Farmakovigilancia

##### IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

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

##### IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs.
Fontos lehetséges kockázatok	Hypokalaemia okozta arrhythmia. Alkalmazás megaloblastos anaemiában szenvedő betegeknél,
Hiányzó információ	Termékenységre gyakorolt hatás.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához.

#### ***IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések***

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát a kérelmezett indikációban.

A Hydroxocobalamin RPH Pharmaceuticals 1 mg/ml oldatos injekció készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

### **V.1 Összefoglalás**

A beadvány a hidroxokobalamin hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásra utaló készítménye. A kért javallat: anaemia perniciosa és egyéb B<sub>12</sub>-vitamin hiányos állapotok, ahol az orális pótlás nem bizonyult elegendőnek. A Schilling teszt során telítő dózisként.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **V.2 Osztályozás**

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

### **V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.





## VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

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