



**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:**

**Voriconazole Onkogen**  
**200 mg por oldatos infúzióhoz**

**(vorikonazol)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.**

**Kelt: 2016. június 29.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	12
I. Bevezetés .....	13
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	14
II.2 Hatóanyag.....	14
II.3 Gyógyszerkészítmény .....	15
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	16
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	17
III.2 Farmakológia .....	17
III.3 Farmakokinetika .....	17
III.4 Toxikológia .....	17
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	18
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés .....	19
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok .....	19
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	20
IV.3 Farmakodinámia .....	21
IV.4 Klinikai hatásosság .....	21
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	21
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	23
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....	23
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	24
V.2 Osztályozás.....	24
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	24

**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 Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz 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 Onkogen Kft.

A készítmény hatóanyaga a vorikonazol. Minden injekciós üveg 200 mg vorikonazol tartalmaz, amely a kórházi gyógyszerész vagy ápolónő utasítása szerint elkészített 10 mg/ml-es oldatnak felel meg.

Egyéb összetevők: hidroxipropilbetadex, nátrium-klorid és sósav.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény I. típusú 25ml töltőtérfogató, klórbutil gumidugóval és védőlappal ellátott kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény hatóanyaga gombás fertőzések elleni gyógyszer, amely a fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejti ki hatását.

Az alábbi betegségekben szenvedők (felnttek és 2 évesnél idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

- *Aspergillus* gombafaj okozta fertőzés (invazív aszpergillózis),
- *Candida* gombafaj okozta fertőzés (kandidémia) kezelés azoknál a betegeknél, akiknek a vérében nem kórosan alacsony a fehérvérsejtek száma (nincs neutropeniájuk),
- súlyos, invazív, flukonazollal (egy másik, gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* gombafajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* gombafajok vagy *Fusarium* gombafajok (két különböző gombafaj) okozta gombás fertőzések.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál, így javallata még:

- a magas kockázatú, csontvelő-átültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése.

Csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

### **Tudnivalók a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazása előtt**

*Nem alkalmazható a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény annál a betegnél, aki allergiás a vorikonazolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Ezért nagyon fontos, hogy a beteg közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi*

szakemberrel, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, még a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is.

A következő listán látható hatóanyagú készítményeket tilos a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia elleni gyógyszer),
- asztemizol (allergia elleni gyógyszer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer),
- pimozid (elmebetegségekre használt gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokra használt gyógyszer),
- rifampicin (tuberkulózis elleni gyógyszer),
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban,
- karbamazepin (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszer),
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsrohamok kezelésére használt gyógyszer),
- ergot-alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére használt gyógyszer),
- szirolimusz (szervátültetésen átesett betegek kezelésére használt gyógyszer),
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- közösleges orbáncfű (gyógynövény) tartalmú készítmény.

#### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- akinek volt már allergiás reakciója más, azol-típusú gyógyszerekre;
- aki májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. Aki májbeteg, annak kezelőorvosa alacsonyabb adagban adhatja a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt. Orvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködését, ha Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel kezeli;
- akinél diagnosztizáltak a következőket: szívizombántalom, szívritmuszavar, lassú szívverés vagy eltérés az elektrokardiogramon (EKG): úgynevezett „hosszú QTc-szindróma”.

A betegnek a kezelés alatt kerülnie kell minden napfényt és napon való tartózkodást. Fontos, hogy a bőr napsugárzásnak kitett területeit fedje, és használjon magas factorszámú fényvédőkrémet, mert a bőrnek a nap UV sugarai iránti fokozott érzékenysége alakulhat ki. Ezek az óvintézkedések gyermekekre is vonatkoznak.

Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelés alatt azonnal tájékoztassa orvosát,

- aki leég a napon,
- akinek bőrén súlyos kiütések vagy hólyagok alakulnak ki,
- akinél csontfájdalom jelentkezik.

Akinek a bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, azt kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy a beteg rendszeresen felkeresse-e őt. A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény hosszan tartó alkalmazása esetén kismértékben fennáll a bőrrák kialakulásának kockázata.

A kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködést.

### *Gyermekek*

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható, mivel a vorikonazol biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

### *Egyéb gyógyszerek és a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény*

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett/alkalmazott, valamint szedni/alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény hatását, illetve a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg az alábbi gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő egyidejű kezelés kerülendő: ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 100 mg dózisban.

Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisának módosítására lehet szükség:

- rifabutin (tuberkulózis elleni gyógyszer). Akit már rifabutinnal kezelnek, annak ellenőrizni kell a vérképét, és figyelni kell a rifabutin mellékhatásait;
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Akit már fenitoinnal kezelnek, a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Mondja el kezelőorvosának, aki az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb alvadásgátlók (pl. fenpropakumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimusz (transzplantált betegeknek);
- szulfonilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére);
- sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén);
- omeprazol (fekély elleni gyógyszer);

- szájon át szedett fogamzásgátlók (aki fogamzásgátlót Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel együtt szed, annál nemkívánatos hatások, mint hányinger és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- vinka-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegedés kezelésére);
- indinavir és más HIV proteázgátlók (HIV-fertőzés kezelésére);
- nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV-fertőzés kezelésére); (az efavirenz bizonyos adagokban nem szedhető együtt a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel);
- metadon (heroin-függőség kezelésére);
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású opiátok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók);
- oxikodon és egyéb hosszú hatású opiátok, mint a hidrokodon (közepes és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszer);
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. ibuprofén, diklofenák, a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- everolimusz (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknek használják).

### *Terhesség és szoptatás*

Tilos Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt alkalmazni terhesség alatt, kivéve, ha a kezelőorvos így rendelkezik. A fogamzóképes életkorban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, aki teherbe esik Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelés alatt.

Aki Ön terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

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

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet okozhat. Akinél ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Mondja el kezelőorvosának, ha ilyet észlel.

### *A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény nátriumot tartalmaz*

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény injekciós üvegenként 225,6 mg nátriumot tartalmaz amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

## **Hogyan kell alkalmazni a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt?**

Az adagolást a kezelőorvos fogja meghatározni a beteg testtömege és a fertőzés jellege alapján.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknek is) a következő. Intravénásan:

Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	6 mg/ttkg, 12 óránként az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	4 mg/ttkg naponta kétszer

Attól függően, hogy a beteg hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa csökkentheti a napi adagját kétszer 3 mg/ttkg-ra.

A kezelőorvos dönthet úgy, hogy csökkenti-e a beteg adagját, ha annak enyhe vagy közepes fokú májsugorodása van.

#### *Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél*

A készítmény ajánlott adagja gyermekeknek és serdülőknek a következő. Intravénásan:

	Gyermekek 2 éves kortól 12 éves korig, valamint 12-14 éves és 50 ttkg-nál kisebb testtömegű gyermekek	50 ttkg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 12-14 éves gyermekek, valamint minden 14 évesnél idősebb serdülő
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 9 mg/ttkg az első 24 órában	12 óránként 6 mg/ttkg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	8 mg/ttkg naponta kétszer	4 mg/ttkg naponta kétszer

A beteg szervezetének a kezelésre adott válasza alapján a kezelőorvos növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményből a kórházi gyógyszerész vagy a gondozást végző egészségügyi szakember készíti el a megfelelő koncentrációjú infúziós oldatot.

Ezt az infúziót intravénásan (vénába) fogják a betegek beadni, legfeljebb 3 mg/ttkg óránkénti adagban, 1-3 óra alatt.

Aki vagy gyermeke a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt gombás fertőzés megelőzése céljából kapja, annak kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény adását, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

*Mit kell tenni, ha a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény egy adagja kimaradt?*

Mivel a beteg ezt a gyógyszert szoros orvosi ellenőrzés mellett kapja, nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Ha mégis ezt gondolja, szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

*Abbahagyható-e idő előtt a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazása?*

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelés addig tart, amíg az orvos javasolja, de a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő infúziós kezelés nem tarthat 6 hónapnál tovább.

A csökkent ellenálló képességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására. Ha a beteg állapota javul, átállíthatják a vénás kezeléstről tablettára.

Amikor a kezelőorvos a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel történő kezelést abba hagyja, a betegnek nem szabad semmilyen hatást éreznie.

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha mellékhatás jelentkezik, általában enyhe lefolyású és átmeneti szokott lenni. Ritkán azonban súlyosak is lehetnek, és orvosi ellátást igényelhetnek.

*Súlyos mellékhatások – ilyenkor abba kell hagyni a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazását és azonnal felkeresni az orvost:*

- bőrkiütés,
- sárgaság; a májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása,
- hasnyálmirigy-gyulladás.

### *Egyéb mellékhatások*

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül 1-nél több beteget érinthetnek:

- látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkasvaktság, szemteke-rezgés, szikralátás, aura (rövid ideig tartó látótérkiesés, villogó, fényes pontok vagy színes cikkcakkos vonalak látása), csökkent látásélesség, látási fényesség változása, a szokásos látótér valamely részének kiesése, úszkáló foltok a látótérben),
- láz,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- fejfájás,
- a végtagok dagadása,
- hasi fájdalom,
- légzési nehézség,
- májenzimek emelkedése.

Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- melléküreg-gyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség,



- a vörösvértestek és/vagy bizonyos típusú fehérvérsejtek számának – esetenként súlyos mértékű- csökkenése (néha lázzal kísérve), a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – számának csökkenése,
- allergiás reakció vagy túlzott mértékű immunválasz,
- alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben,
- szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk,
- görcsrohamok, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés,
- a szem bevérvése,
- szívritmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás
- alacsony vérnyomás, visszérgyulladás (amely vérrögképződéssel járhat együtt),
- heveny légzési nehézség, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadék felhalmozódása a tüdőben,
- székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása,
- sárgaság, májgyulladás, májkárosodás,
- bőrküttés, ami a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet, és amely sima, piros területként jelenik meg a bőrön, kisméretű, majd egymással egyesülő hólyagokkal borítva, bőrvörösség,
- viszketés,
- hajhullás,
- hátfájdalom,
- veseelégtelenség, véres vizelet, a vesefunkciós vizsgálatok eredményeinek megváltozása.

Nem gyakori mellékhatások, amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása,
- a hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása,
- megnövekedett nyirokcsomók (néha fájdalmasak), csontvelő-elégtelenség, megnövekedett eozinofilszám,
- a mellékvese csökkent működése, pajzsmirigy-alulműködés,
- kóros agyműködés, Parkinson-szerű tünetek, a kezekben vagy lábakban zsibbadást, fájdalmat, bizsergést vagy égő érzést okozó idegkárosodás,
- egyensúly- vagy koordinációs problémák,
- az agy duzzanata,
- kettős látás, súlyos szemproblémák, beleértve: a szem és a szemhéj fájdalma és gyulladása, kóros szemmozgás, látóideg-károsodás, ami látáskárosodást okozhat, látóidegfő-duzzanat (papillaödéma),
- a tapintásérzés csökkenése,
- kóros ízérzékelés,
- hallásproblémák, fülzúgás, forgó jellegű szédülés,
- bizonyos belső szervek (pl. hasnyálmirigy, patkóbél) gyulladása, a nyelv duzzanata és gyulladása,
- megnagyobbodott máj, májkárosodás, epehólyag-betegség, epekövek,
- ízületi gyulladás, a bőr alatti erek gyulladása (ami vérrögképződéssel is társulhat),
- vesegyulladás, fehérje a vizeletben, vesekárosodás,
- nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal,
- eltérések az elektrokardiogramon (EKG),
- koleszterinszint emelkedése a vérben, húgysavszint emelkedése a vérben,

- allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve egy életveszélyes bőrbetegséget, amely fájdalmas hólyagokat és sebeket okoz a bőrön és a nyálkahártyákon, különösen a szájszájban, bőrgyulladás, csalánkiütés, napégés vagy súlyos bőrreakció UV fény vagy napfény hatására, bőrpír és irritáció, a bőrön vörös és lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkeszám csökkenése okozhat, ekcéma,
- reakció az infúzió beadásának helyén.

Ritka mellékhatások, amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- pajzsmirigy-túlműködés,
- az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye,
- látóideg-károsodás, a szaruhártya homályossága, akaratlan szemmozgás,
- hólyagképződéssel járó fényérzékenység,
- olyan betegség, amely során a szervezet immunrendszere megtámadja a perifériás idegrendszer részeit,
- szívritmuszavarok vagy a szív elektromos ingerületvezetésének zavarai (néha életveszélyes),
- életveszélyes allergiás reakció,
- véralvadási rendszer betegsége,
- allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve a következőket: a bőr, a bőr alatti szövet, a nyálkahártyák és a nyálkahártya alatti szövet gyors duzzanata (ödéma), viszkető vagy fájó, megvastagodó és pirossá váló területek a bőrön, ezüstös pikkelyes hámlással kísérv a bőr és a nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválik az alatt lévő bőrrétegekről,
- kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tüskékkel vagy „szarvakal”.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatás: szeplők és pigmentált foltok.

Egyéb jelentős mellékhatások, amelyeknek nem ismert az előfordulási gyakorisága, de megjelenésük esetén azonnal értesíteni kell a kezelőorvost:

- bőrrák,
- a csontot körülvevő szövet gyulladása,
- pirosas, hámló foltok vagy gyűrű alakú bőrelváltozások, amelyek a kután lupusz eritematózus nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek.

Az infúziós reakciók (mint kivörösödés, láz, izzadás, fokozott szívverés, légszomj) nem jelentkeztek gyakran vorikonazol-infúzióval történő kezeléskor. Ha ilyen jelentkeznek, az orvos leállíthatja az infúziót.

Miután ismert, hogy a vorikonazol károsíthatja a májat és a vesét, a kezelőorvosnak vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. A beteg jelezze kezelőorvosának, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akik hosszan tartó vorikonazol-kezelésben részesültek.

Gyermekek esetében gyakrabban tapasztaltak UV-fény vagy napfény hatására kialakuló napégést vagy súlyos bőrreakciót. Akinél, illetve gyermekénél bőrproblémák jelentkeznek, a kezelőorvos beutalhatja őt vagy gyermekét egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy,

hogy a betegnek (gyermekének) rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia. A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

Aki e mellékhatások bármelyikét tartósan tapasztalja vagy kellemetlennek érzi, jelezze kezelőorvosának.

### **Hogyan kell a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten, illetve 2°C és 8°C között tárolva 72 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített, hígított oldatot azonnal fel kell használni, vagy ha szükséges, 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) legfeljebb 24 órán át tárolható. A beadás előtt a feloldott Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt megfelelő infúziós oldattal fel kell hígítani.

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. május 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *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 generikus kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménynek a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a centralizált eljárással engedélyezett Vfend 200 mg powder for solution for infusion (Pfizer Limited, UK) volt, mely Magyarországon Vfend 200 mg por oldatos infúzióhoz néven 2002 óta van forgalomban.

A készítmények hatóanyaga a vorikonazol.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény javallatai:

- gombás fertőzések kezelésére: invazív aszpergillózis, nem neutropeniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegek Candida okozta vérmérgezésére, súlyos, invazív, flukonazollal szemben ellenálló Candida fajok okozta fertőzések, súlyos, Scedosporium fajok vagy Fusarium fajok okozta gombás fertőzések; valamint
- invazív gombás fertőzések megelőzésére olyan betegeknél, akik vér-össajt (véresejt-átalakulni képes össejt) transzplantációban részesültek, és a fertőzés nagyfokú kockázata van kitéve.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz gyógyszerkészítmény vorikonazol tartalmazó hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 2002-ben centralizált eljárás során engedélyezett Vfend (Pfizer) por oldatos infúzióhoz volt.

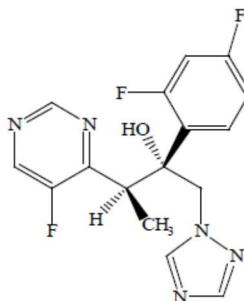
### II.1 Hatóanyag

A vorikonazol hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): voriconazole

Kémiai név: (2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol

Szerkezet:



A vorikonazol fehér vagy csaknem fehér por, acetóban és metilén-kloridban bőségesen oldódik, vízben gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz és polimorfíra hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

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

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaznak oldószer-maradékokra, nehézfémekre és a polimorfíra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. vorikonazolra vonatkozó egyedi, illetve az általános cikkellyel és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

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 referencianyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

### II.3 Gyógyszerkészítmény

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 készítmény külleme: fehér, vagy csaknem fehér liofilizált por.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: hidroxipropilbetadex, nátrium-klorid és sósav.

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 kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens gyógyszerrel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az 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 bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

Csomagolás: 25 ml-es színtelen, I-es típusú injekciós üveg, szürke klórbutil gumidugóval és rollnizott Al kupakkal lezárva és piros műanyag lepattintható védőkoronggal ellátva.

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 év lejáratit időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

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

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratit 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 jogalapja: hivatkozó, generikus. Forgalomban lévő, referens gyógyszerrel való bio-egyenértékűség bizonyítására alapozott.

A vorikonazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/kockázat 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. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

#### **III.2 Farmakológia**

A vorikonazol egy triazol-típusú gombaellenes szer. Elsődleges hatásmechanizmusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-szterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil-szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és feltételezhetően ez eredményezi a vorikonazol gombaellenes hatását. Kimutatták, hogy a vorikonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

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

A hatóanyaggal végzett új farmakokinetikai nem-klinikai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert farmakokinetikai tulajdonságokkal.

#### **III.4 Toxikológia**

A hatóanyaggal végzett új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

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

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (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 vorikonazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény vorikonazolra érzékeny gombák által okozott fertőzések kezelésére és megelőzésére javallt.

A kérelem hivatkozó, generikus, forgalomban lévő referencia készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik. A beadvány klinikai része tehát erre és irodalmi összefoglalókra szorítkozik.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

A vorikonazol farmakokinetikája metabolizmusának telítődése miatt nem lineáris. A dózis növelésével az expozíció arányosnál nagyobb növekedését tapasztalták.

Az ajánlott intravénás vagy *per os* telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció az alkalmazás első 24 órájában kialakul.

A vorikonazol eloszlási térfogatát egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg-ra becsülik, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a vorikonazol a máj citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4 bontják le.

A vorikonazol farmakokinetikájában nagy egyéni különbségek vannak.

*In vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP2C19 szignifikánsan részt vesz a vorikonazol metabolizmusában. Ez az enzim genetikai polimorfizmust mutat.

A vorikonazol elsődleges metabolitja az N-oxid. Ennek a metabolitnak minimális a gombaellenes hatása, és nem járul hozzá a vorikonazol hatásosságához.

A vorikonazol a májban történő metabolizmus útján eliminálódik, a dózis kevesebb, mint 2%-a változatlan formában, a vizelettel ürül.

A vorikonazol terminális felezési ideje a dózistól függ. A nem lineáris farmakokinetika miatt a terminális felezési idő nem alkalmas a vorikonazol felhalmozódásának vagy kiválasztódásának előrejelzésére.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény egyik összetevője, a hidroxipropilbetadex hosszú távú biztonságosságát 21 napig igazolták (250 mg/ttkg/nap). Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance

< 50 ml/perc) az intravénás vivőanyag hidroxipropilbetadex felhalmozódása figyelhető meg. Ezeknél a betegeknél a vorikonazol *per os* kell adagolni, kivéve, ha a betegre vonatkozó előnyök és hátrányok elemzése alátámasztja a vorikonazol intravénás alkalmazását.

#### IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelem alátámasztásaként bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek a referens készítménytől eltérő segédanyag-tartalom miatt. A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény ugyanis – a referens készítménytől (Vfend 200 mg powder for solution for infusion, Pfizer Limited, UK) eltérően – segédanyagként nem szulfobutiléter-béta-ciklodextrint, hanem hidroxipropilbetadexet (hidroxipropil-béta-ciklodextrint) tartalmaz

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dóziszú, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett, éhgyomri vizsgálat, megfelelő kimosási periódussal, egészséges felnőtt férfi önkénteseken.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek, az ICH útmutatóknak és a Helsinki Deklarációnak.

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

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek:  $c_{max}$ ,  $AUC_T$ ,  $AUC_{\infty}$
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek:  $t_{max}$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{1/2}$

A bioegyenértékűség megállapításához szükséges elsődleges és másodlagos farmakokinetikai paraméterek, az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelően lettek megválasztva, összhangban vannak az EMA érvényben levő, bioegyenértékűségről szóló (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) útmutatójának ajánlásaival.

A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az elsődleges farmakokinetikai paraméterek és ezek 90%-os konfidencia-intervallumai a 80,00 -125,00% intervallumba estek.

Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R) (%)	Konfidencia-intervallum (%)
$c_{max}$	95,58	91,27 - 100,09
$AUC_T$	93,24	90,62 - 95,94

T tesztkészítmény

R referens készítmény

A vizsgálat mérési adatai alapján meghatározott farmakokinetikai paraméterek átlagértékei (mediánjai) hasonlóak a szakirodalomból/korábbi vizsgálatokból ismert, megfelelő értékekhez.

A vizsgálat eredményei a teszt- és referens-készítmény bioegyenértékűségét igazolják, mivel az elsődleges paraméterek esetében teljesül, hogy a log-transzformált értékeik LS

(least-square) átlagainak aránya és azok 90 %-os konfidencia-intervalluma benne van a 80-125%-os elfogadási tartományban.

### IV.3 Farmakodinámia

A vorikonazol hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében erre nincs szükség.

### IV.4 Klinikai hatásosság

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

### IV.5 Klinikai biztonságosság

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

### 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	Májtoxicitás. QT-szakasz megnyúlás. Látással kapcsolatos panaszok (köztük látóideg gyulladás, papilla ödéma és egyéb látással kapcsolatos problémák). Fototoxicitás. Perifériás neuropátia. Bőr laphámsejtes carcinómája (SCC).
Fontos lehetséges kockázatok	Bőrrák (nem SCC). Öngyilkossággal összefüggő események.
Hiányzó információ	Terhességre gyakorolt hatása. Gyermekre kifejtett hatás. Indikáción túli alkalmazás. Gyógyszer-rezisztencia.

*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.

*Kockázatcsökkentő intézkedések:* rutin intézkedéseken (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) kívül a készítménnyel kapcsolatosan bizonyos gyógyszerbiztonsági aggályok (fototoxicitás, laphámsejtes karcinómára és a májtoxicitás) előfordulásának és súlyosságának minimalizálására kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések kerültek bevezetésre a forgalomba hozatali engedély feltételeként.

Ezek a kiegészítő kockázat minimalizáló intézkedések az alábbiak.

Egy – egészségügyi szakemberek számára készült – *Kérdések és Válaszok* brosúra a fototoxicitásra, laphámsejtes karcinómára és a májtoxicitásra vonatkozóan

- tanácsokkal szolgál az egészségügyi szakembereknek a vorikonazol alkalmazásával összefüggő fototoxicitásról, a bőr laphámsejtes karcinómájáról és a májtoxicitásról,
- ismerteti az egészségügyi szakemberekkel az ilyen kockázatok monitorozására és kezelésére vonatkozó, jelenleg elfogadott ajánlásokat,
- felhívja az egészségügyi szakemberek figyelmét a számukra készített *Ellenőrző lista* és *Betegfigyelmeztető Kártya* használatára, ezek további példányainak beszerzési lehetőségeire.

Az – egészségügyi szakemberek számára készült – *Ellenőrző lista* a fototoxicitásra, laphámsejtes karcinómára és a májtoxicitásra vonatkozóan

- emlékezteti az egészségügyi szakembereket a vorikonazol alkalmazásával kapcsolatosan jelentett fototoxicitás, laphámsejtes bőrkarcinóma és a májtoxicitás kockázataira,
- ismerteti az egészségügyi szakemberekkel az ilyen kockázatok monitorozására és kezelésére vonatkozó, jelenleg elfogadott ajánlásokat,
- felhívja az egészségügyi szakemberek figyelmét arra, hogy beszéljék meg a beteggel/gondozójával a fototoxicitás, laphámsejtes bőrkarcinóma és májtoxicitás kockázatait, továbbá azt, hogy mire figyeljenek, és mikor kell azonnali orvosi segítséget kérniük,
- emlékezteti az egészségügyi szakembereket arra, hogy adják oda a *Betegfigyelmeztető Kártyát* a betegeknek.

A *Betegfigyelmeztető Kártya* a fototoxicitásról és a laphámsejtes karcinómáról

- felhívja a betegek figyelmét a fototoxicitás, laphámsejtes karcinóma kockázataira,
- felhívja a betegek figyelmét arra, hogy mikor és milyen módon számoljanak be a fototoxicitás és a laphámsejtes karcinóma jeleiről és tüneteiről,
- felhívja a betegek figyelmét arra, hogy tegyenek lépéseket a bőrreakciók és a bőr laphámsejtes karcinóma kockázatának minimálisra csökkentése érdekében (kerüljék a közvetlen napsugárzást, használjanak napvédő készítményeket és védőruházatot),
- továbbá tájékoztassák az egészségügyi szakembereket, ha az ismertett bőrelváltozásokat észlelik.

#### ***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 közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereknél további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény bioegyenértékűségét a vizsgálatban referencia készítményként szereplő Vfend 200 mg por oldatos infúzióhoz készítménnyel (Pfizer Limited, UK) a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

### V.1 Összefoglalás

A beadvány a vorikonazol generikus készítménye. A kért javallatok:

- gombás fertőzések kezelése: invazív aszpergillózis, nem neutropeniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegek Candida okozta vérmérgezésére, súlyos, invazív, flukonazzal szemben ellenálló Candida fajok okozta fertőzések, súlyos, Scedosporium fajok vagy Fusarium fajok okozta gombás fertőzések; valamint
- invazív gombás fertőzések megelőzése olyan betegeknél, akik vér-össejt (vérsejtté átalakulni képes össejt) transzplantációban részesültek, és a fertőzés nagyfokú kockázatának vannak kitéve.

A Voriconazole Onkogen 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény bioegyenértékűségét a centralizált eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett Vfend 200 mg por oldatos infúzióhoz referens készítménnyel a kérelmező bizonyította.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### V.2 Osztyályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között 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.





## 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: