



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:

Voriconazole Onkogen

200 mg filmtabletta

(vorikonazol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.

Kelt: 2016. július 4.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	11
I. Bevezetés	12
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	13
II.2 Hatóanyag	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	19
IV.3 Farmakodinámia	20
IV.4 Klinikai hatásosság	20
IV.5 Klinikai biztonságosság	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	20
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	20
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	22
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	23
V.2 Osztályozás	23
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23
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 filmtabletta 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. 200 mg vorikonazol filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K30, magnézium-sztearát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid;
- filmbevonat: hipromellóz (3cP, 15cP és 50cP), titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát és makrogol 4000/PEG.

Fehér vagy csaknem fehér, ovális, $15,7 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ hosszú és $7,9 \pm 0,2 \text{ mm}$ széles, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán "V200" jelöléssel, másik oldalán jelölés nélkül, PVC/Al buborékcsomagolásban vagy fehér, átlátszatlan HDPE tartályban polipropilén gyermekbiztos kupakkal lezárva, dobozban.

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta (a továbbiakban: Voriconazole Onkogen) gombás fertőzések elleni gyógyszer. A fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejti ki hatását.

Az alábbi betegségek (felnőttek és 2 éves vagy idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

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

A Voriconazole Onkogen továbbá a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál a magas kockázatú, csontvelő-átültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése.

Tudnivalók a Voriconazole Onkogen szedése előtt

Ne szedje a Voriconazole Onkogent, aki allergiás a vorikonazolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Nagyon fontos, hogy a beteg közölje kezelőorvosával, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, beleértve a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is, ugyanis a következő listán található hatóanyagú készítményeket *tilos* a Voriconazole Onkogen-kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia-ellenes szer),
- asztemizol (allergia-ellenes szer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer),
- pimozyd (elmebetegségekre használt gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokra használt gyógyszer),
- rifampicin (tuberkulózis elleni szer),
- 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),
- sziirolimus (szervátültetésen átesett betegek kezelésére használt gyógyszer),
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt szer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- a közönséges orbáncfű készítményei (depresszió kezelésére használt gyógynövény).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Voriconazole Onkogen szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

- akinek volt már allergiás reakciója más, azol-típusú gyógyszerekre;
- aki májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. A májbetegnek kezelőorvosa alacsonyabb adagban írhatja fel a Voriconazole Onkogen, s az orvosnak vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködést a Voriconazole Onkogen-kezelés alatt,
- akinek ismert szívizombántalma, szívritmuszavara, lassú szívverése vagy elektrokardiogram (EKG) eltérése, úgynevezett „hosszú QTc-szindrómája” van.

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

A Voriconazole Onkogen-kezelés alatt azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg

- leég a napon,
- bőrén súlyos kiütések vagy hólyagok alakulnak ki,
- csontfájdalmat észlel.

Ha a beteg bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy fontos, hogy rendszeresen felkeresse őt. A Voriconazole Onkogen hosszan tartó alkalmazása esetén kis esély van arra, hogy bőrrák alakuljon ki.

A kezelőorvosnak vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködést.

Gyermekek

A Voriconazole Onkogen a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem javasolt, megfelelő tapasztalat hiányában.

Egyéb gyógyszerek és a Voriconazole Onkogen

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

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a Voriconazole Onkogen hatását, illetve a Voriconazole Onkogen megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

A beteg tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Onkogennel történő egyidejű kezelés kerülendő: ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt szer) naponta kétszer 100 mg dózisban.

A beteg tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Onkogennel történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisának módosítására lehet szükség:

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

A bete tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a Voriconazole Onkogen a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb alvadásgátlók (pl. fenpropakumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimus (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 szer);
- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha fogamzásgátlót Voriconazole Onkogennel együtt szed, nemkívánatos hatások, mint hányinger és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- Vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegség kezelésére);
- indinavir és más HIV-proteázgátlók (HIV-fertőzés kezelésére szolgál);
- nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV-fertőzés kezelésére szolgál); (az efavirenz bizonyos dózisa nem szedhető együtt a Voriconazole Onkogennel);
- metadon (heroinfüggőség 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 erős és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszerek);
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. ibuprofén, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésére használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- everolimus (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknél

használják).

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Tilos Voriconazole Onkogen szedni terhesség alatt, hacsak az orvos nem ezt rendeli el!

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A beteg azonnal jelezze orvosának, ha teherbe esik a Voriconazole Onkogen-kezelés alatt!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Voriconazole Onkogen okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Akinél ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket és tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyet észlel.

A Voriconazole Onkogen tejcukrot (laktózt) tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Voriconazole Onkogen?

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

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

	40 kg-os és afeletti betegek	40 kg alatti betegek
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 400 mg az első 24 órában	12 óránként 200 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

Attól függően, hogy a beteg hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa megemelheti a napi adagját kétszer 300 mg-ra.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti adagját, ha a betegnek enyhe vagy közepes fokú májsugorodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekek és serdülők számára a következő:

	Gyermekek 2 éves kortól kevesebb, mint 12 éves korig, valamint 12-14 éves, 50 ttkg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	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)	A kezelést infúzióval kezdik	12 óránként 400 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg naponta kétszer)	200 mg naponta kétszer

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

Amennyiben az adagolás a Voriconazole Onkogen 200 mg-os filmtablettával nem biztosítható, más vorikonazol-tartalmú gyógyszerformát kell választani.

Tabletta csak akkor adható, ha a gyermek le tudja nyelni.

A Voriconazole Onkogen tablettát egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni. A tablettát egy kevés vízzel kell lenyelni.

Ha a beteg a Voriconazole Onkogen gombás fertőzés megelőzése céljából szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a Voriconazole Onkogen szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

Mi történik, ha a beteg az előírtnál több Voriconazole Onkogen vett be?

Ha a beteg az előírtnál több Voriconazole Onkogen tablettát vett be (vagy másvalaki vette be az ő tablettáit), azonnal kérjen orvosi segítséget, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. A Voriconazole Onkogen tablettát dobozát vigye magával. Az előírtnál több Voriconazole Onkogen tablettát bevétele esetén a normálistól eltérő, fokozott érzékenységet észlelhet.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Voriconazole Onkogen?

Fontos, hogy a beteg a Voriconazole Onkogen tablettát rendszeresen, naponta ugyanabban az időben vegye be. Ha egy adagot elfelejt bevenni, a következő adagot a megfelelő időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Voriconazole Onkogen szedése?

Bebizonyosodott, hogy nagymértékben fokozza a gyógyszer hatékonyságát, ha a beteg minden adagot bevesz a megfelelő időben. Ezért, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést, fontos, hogy a Voriconazole Onkogen pontosan, a fentiek szerint szedje.

Ha a beteg korábban hagyja abba a kezelést, a fertőzés esetleg nem gyógyul meg. A csökkent ellenálló képességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet

szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására.

Amikor a kezelőorvos a Voriconazole Onkogen-kezelést abbahagyja, a betegnek nem szabad semmilyen hatást éreznie.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Voriconazole Onkogen is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

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

Súlyos mellékhatások – abba kell hagyni a Voriconazole Onkogen szedését és azonnal fel kell keresni az orvost az alábbiak jelentkezése esetén:

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

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (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,
- bőrkíütés,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- fejfájás,
- a végtagok dagadása,
- hasi fájdalom,
- légzési nehézség,
- májenzimszintek emelkedése.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- melléküreg-gyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség,
- a vörösvértestek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy bizonyos típusú fehérvérsejtek (néha lázzal kísérve) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak - csökkent száma,
- 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,

- vérzés a szemben,
- szívritmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás,
- alacsony vérnyomás, vénagyulladás (amely vérrögződéssel járhat együtt),
- heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadék-felhalmozódás a tüdőben,
- székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása,
- sárgaság, májgyulladás, májkárosodás,
- bőrkütiés, 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 (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- influenza-szerű 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 fájdalmas), 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,
- 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 vérrögződéssel is társulhat),
- vesegyulladás, fehérje a vizeletben, vesekárosodás,
- nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal,
- rendellenes elektrokardiogram (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 szájban, bőrgyulladás, csalánkiütés, napégés vagy súlyos bőrreakció UV fény vagy napfény hatására, bőrpír és irritáció, a bőrön vöröses vagy lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkeszám csökkenése okozhat, ekcéma,
- reakció az injekció beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- pajzsmirigy-túlműködés,
- az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye,
- látóidegkárosodás, 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,
- a 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 kísérvé, a bőr és nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválk az alatta lévő bőrrétegekről,
- kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tüskékkel vagy „szarvakal”.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): 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 eritematózusz nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek.

a

Ismert, hogy a vorikonazol károsíthatja a májat és a vesét, ezért a kezelőorvosnak vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a beteg máj- és a veseműködését. 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. Ha a betegnél bőrproblémák jelentkeznek, kezelőorvosa beutalhatja egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia.

A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

5Hogyan kell a Voriconazole Onkogent tárolni?

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel. Tartály esetén a gyógyszert az első felbontást követően 30 napon belül kell felhasználni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. június 14-én 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 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 filmtabletta 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 filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a centralizált eljárással engedélyezett Vfend 200 mg film-coated tablets (Pfizer Limited) volt, mely Magyarországon Vfend 200 mg filmtabletta néven 2002 óta van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a vorikonazol.

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta javallatai felnőttek és 2 éves vagy idősebb gyermekek esetén:

- gombás fertőzések kezelésére: invazív aszpergillózis, nem neutropéniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegek Candida okozta vérmérgezésre, 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 (vérsejtté átalakulni képes össejt) transzplantációban részesültek, és a fertőzés nagyfokú kockázatának vannak kitéve.

A vorikonazol biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény vorikonazolt tartalmaznak hatóanyagként.

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

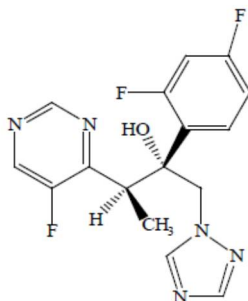
II.1 Hatóanyag

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, acetonban és metilén-kloridban bőségesen oldódik, vízben gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz és polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai 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 polimorfíára.

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 referenciaanyagokat 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.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

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

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza:

- tablettamag: magnézium-sztearát, povidon K30, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő és laktóz-monohidrát;
- filmbevonat: hipromellóz (3 cP, 15 cP és 50 cP), makrogol 4000, laktóz-monohidrát és titán-dioxid (E171).

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán "V200" jelöléssel. Hosszúság: $15,7 \pm 0,2$ mm, szélesség: $7,9 \pm 0,2$ mm, magasság: $6,5 \pm 0,4$ mm.

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 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 az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH-irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bio-egyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

Csomagolás: átlátszó PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban, vagy fehér, átlátszatlan HDPE tartályban, indukciós záróbetéttel ellátott, gyermekbiztos, fehér, csavaros PP kupakkal lezárva, dobozban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

A készítmény SmPC-je, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

IV.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta 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 hatásosságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból a készítmény engedélyezhető.

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 ergoszteron-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 filmtabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmtabletta vorikonazolra érzékeny gombák által okozott fertőzések kezelésére és megelőzésére javallt.

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

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A vorikonazol a per os alkalmazást követően gyorsan és szinte teljesen felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációt a beadás után 1-2 óra múlva éri el. A vorikonazol abszolút biohasznosulását 96%-ra becsülik per os adagolás után.

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 vorikonazolt 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.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A Voriconazole Onkogen 200 mg filmdobozának a referens készítménnyel (Vfend 200 mg filmdoboz, Pfizer Ltd.) való bioegyenértékűséget biohasznosulási vizsgálattal igazolták.

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

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 határozzák meg a vizsgálati és a referencia készítmények esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: c_{max} , AUC_{0-T} , $AUC_{0-\infty}$
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: t_{max} , λ_z residual area (%), $t_{1/2}$ a vorikonazolra vonatkozóan.

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/MP/1401/98 Rev. 1/Corr**) útmutatójának ajánlásaival.

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

Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

	Arány (T/R) (%)	Konfidencia-intervallum (%)
C_{max}	100,05	90,71-110,36
AUC_{0-T}	105,41	100,58 - 110,46

T teszt készítmény

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk, 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 carcinomája (SCC).
Fontos lehetséges kockázatok	Bőrrák (nem SCC). Öngyilkossággal összefüggő események.
Hiányzó információ	Terhességre gyakorolt hatása. Gyermekekre 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.

Kockázatsökkentő 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 kockázatsökkentő 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 ismertetett 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 filmtabletta bioegyenértékűségét a vizsgálatban referens készítményként szereplő Vfend 200 mg filmtablettával (Pfizer Limited) 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 neutropéniás (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 filmtabletta készítmény bioegyenértékűségét a centralizált eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett Vfend 200 mg filmtabletta 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 vorikonazolla 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, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban 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: