



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg

por belsőleges oldathoz

(paracetamol/aszkorbinsav/feniramin-maleát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Goodwill Pharma Kft.

Kelt: 2016. szeptember 14.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Paracetamol	9
II.2.2 Aszkorbinsav	10
II.2.3 Feniramin-maleát	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 Bioegyenértékűség	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19

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 értékelt a Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Goodwill Pharma Kft.

A készítmény hatóanyagai: 500 mg paracetamol, 200 mg aszkorbinsav és 25 mg feniramin-maleát.

Egyéb összetevők: mannit, vízmentes citromsav, Povidon K 30, vízmentes magnézium-citrát, aszpartám, karibi ízanyag (citromolaj, édesnarancs-olaj, narancshús, rum kivonata, vanillin, maltol, citrál, gamma-laktonok, citromsav (E330), maltodextrin, akácia és szacharóz).

A Loligrip papír/Al/PE tasakokban kerül forgalomba. A tasakok fehér-halványsárga, jellegzetesen citrus és rum illatú port tartalmaznak. Egy doboz több tasakot tartalmaz.

A Loligrip lázzal és/vagy fájdalommal járó megfázás, rövid távú orrdugulás vagy orrfolyás (rinitisz) és garatgyulladás tüneti kezelésére és enyhítésére szolgál felnőtteknél és 15 éves vagy idősebb serdülőknél.

Akinek 3 nap elteltével nem javul vagy éppenséggel romlik az állapota, forduljon orvoshoz!

Tudnivalók a Loligrip alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Loligripet:

- aki allergiás a paracetamolra, az aszkorbinsavra vagy a feniramin-maleátra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki zöldhályogban szenved;
- akinek prosztatata- vagy egyéb panaszok miatt vizeletürítési nehézségei vannak;
- akinek súlyos májkárosodása van;
- aki súlyos vesekárosodásban szenved;
- aki gyermekkorú vagy 15 évesnél fiatalabb serdülő;
- aki most vagy az elmúlt 2 hétben monoaminoxidáz-gátló gyógyszereket (a Parkinson-kór kezelésére használt készítményeket) alkalmaz vagy alkalmazott.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Loligrip alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát,

- aki Gilbert-kórban (egy örökletes májbetegségben) szenved;
- akinek súlyos máj- vagy vesebetegsége van;
- aki hemolitikus anémiában szenved (a vörösvértesteket érintő állapot);
- aki alkoholizmusban szenved;
- aki alultáplált;
- aki ki van száradva;

- akinek a testtömege kevesebb, mint 50 kg;
- akinek a szervezetében rendellenes a vasanyagcsere;
- aki hajlamos húgyúti kövek kialakulására (ebben az esetben legfeljebb 5 tasaknyi Loligripet alkalmazzon egy nap, azaz maximum 1 g C-vitamint vegyen be);
- aki allergiás az acetilszalicilsavra és ez hörgőgörcs (légszomj) formájában jelentkezik nála; a paracetamol is kiválthatja ezt a jelenséget;
- akinek szervezetéből hiányzik a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim (a vörösvértestek spontán pusztulása miatt anémiát idézhet elő).

Gyermekek és serdülők

A Loligrip kizárólag felnőtteknél és 15 évesnél idősebb serdülőknél alkalmazható készítmény.

Egyéb gyógyszerek és a Loligrip

Nem vehető be a Loligrip egyéb paracetamol-tartalmú gyógyszerrel egyszerre.

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez különösen fontos akkor, ha a beteg most vagy korábban a következő készítményeket alkalmazta:

- epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. fenobarbitál, fenitoin vagy karbamazepin);
- tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. izoniazid vagy rifampicin);
- súlyos fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszerek (pl. morfin);
- fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre szolgáló gyógyszerek (pl. ibuprofen vagy diklofenák);
- szorongás vagy álmatlanság kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. diazepam vagy zolpidem);
- pszichózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. klórpromazin);
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. imipramin, amitriptilin vagy orbáncfű);
- Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- az allergia tüneti kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. difenhidramin);
- a magas vérnyomás kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (pl. klonidin vagy rilmenidin);
- a húgyhólyag vagy az emésztőrendszeri mozgékonyosság zavaraival járó görcsök vagy állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. propantelin);
- véralvadásgátlók (pl. warfarin);
- baklofén (erős izomgörcsök oldására szolgáló szer);
- talidomid (myeloma multiplex és csontvelőrák kezelésére szolgáló gyógyszer);
- dizopiramid (rendellenes szívverés kezelésére szolgáló gyógyszer);
- probenecid (köszvényellenes gyógyszer);
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer);
- kloramfenikol (egyes bakteriális fertőzések elleni gyógyszer);
- zidovudin (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló szer).

A Loligrip egyidejű alkalmazása étellel, itallal és alkohollal

A gyógyszer alkalmazása idején nem iható alkohol.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A gyógyszer alkalmazása nem javasolt terhes vagy szoptató nőknek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelembe kell venni, hogy a készítmény alkalmazásakor álmoság vagy csökkent éberség fordulhat elő. Ilyen esetben az e gyógyszert szedő ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A *Loligrip* aszpartámot (E951) tartalmaz, ami fenilalanin-forrás, ezért alkalmazása fenilketonuriában szenvedő betegek esetében ártalmas lehet.

Hogyan kell alkalmazni a Loligripet?

Felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében a készítmény ajánlott adagja 1 tasak naponta 2-3 alkalommal. Szükség esetén napi 6 tasak is alkalmazható, azonban két adagolás között legalább 4 órának kell eltelnie. A maximális napi adag 6 tasak (3 g paracetamol).

A tasak tartalmát egy pohár hideg vagy meleg vízbe kell önteni és addig kevergetni, amíg a szemcsék feloldódnak, majd azonnal meg kell inni.

Májkárosodásban szenvedő betegek elővigyázatosan alkalmazzák a Loligripet. a maximális napi adag 4 tasak (2 g paracetamol). 8 óránként kell alkalmazni a készítményt. Ne alkalmazza a Loligripet az a beteg, aki súlyos májkárosodásban vagy aktív májbetegségben szenved.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: is 8 óránként alkalmazzák a készítményt.

Gyermekek és 15 évesnél fiatalabb serdülők nem alkalmazhatják a Loligripet a magas hatóanyag-tartalom miatt.

A gyógyszert legfeljebb 3 napig szabad alkalmazni.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Loligripet alkalmazott?

Ne folytassa a kezelést és azonnal forduljon orvoshoz, még akkor is, ha jól érzi magát, ugyanis késleltetett, súlyos májkárosodás veszélye fenyegeti.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a Loligripet?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal szóljon orvosának, aki az alábbi tüneteket érzi vagy észleli saját magán:

- az arc, a nyelv és a torok megduzzadása;
- eszméletvesztés;
- légzési vagy nyelési nehézség.

A következő további mellékhatásokról számoltak be:

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 főt érinthet): allergiás reakciók, így bőrkiütések, csalánkiütés, viszketés, bőrpír, apró piros foltok az arcon, a nyelven vagy a torokban, légzési vagy nyelési nehézség, eszméletvesztés, súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk).

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 főt érinthet):

- csökkenő vörösvértest-, fehérvérsejt- vagy vérlemezkeszám;
- súlyos bőrreakciók.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a mellékhatás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- székrekedés;
- izgatottság, szorongás, álmatlanság, zavartság vagy hallucinációk (nem létező dolgok látása, hangok hallása vagy szagok érzése);
- memória- és figyelemzavarok, elsősorban időseknél;
- szédülés, remegés;
- egyensúly- vagy koordinációs zavarok;
- elhomályosult látás,
- pupillatágulat;
- szédülés vagy eszméletvesztés fekvő vagy ülő helyzetből felkelve;
- vizelet-visszatartás.

Hogyan kell a Loligripet tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. július 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 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-biztonsági Intézet engedélyezte a Loligrip 500mg/200mg/25mg por belsőleges oldathoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Goodwill Pharma Kft., Szeged.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A LOLIGRIP 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségének klinikai vizsgálattal való igazolása alól mentességet, biowaiver kérelmet nyújtott be a kérelmező. A referens gyógyszer a Fervex Sans Sucre, granule pour solution buvable en sachet (Bristol-Myers Squibb) volt, mely Magyarországon nincs forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a paracetamol; C-vitamin (aszkorbinsav) és feniramin-maleát.

A Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz javallata: lázzal és/vagy fájdalommal járó megfázás (orrnyálkahártya- és garatgyulladás) rövid távú tüneti kezelésére javasolt felnőtteknek és 15 évesnél idősebb serdülőknek.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény paracetamolt, aszkorbinsavat és feniramin-maleátot tartalmaz hatóanyagként.

A készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelmének alapja generikus, a referens készítmény a Fervex Sans Sucre granulátum belsőleges oldathoz (Bristol-Myers Squibb). Bio-egyenértékűségi vizsgálatot nem végeztek.

II.2 Hatóanyagok

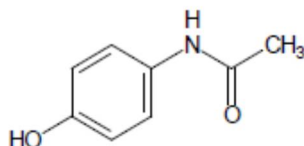
II.2.1 Paracetamol

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

Nemzetközi szabadnév (INN): paracetamol

Kémiai név: N-(4-hidroxifenil)acetamid

Szerkezet:



A paracetamol fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben mérsékelten, etanolban (96%) bőségesen, diklórmetánban alig oldódik. 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 az utolsó lépésben használt oldószerre, újravizsgálati időre és csomagolóanyagra.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeket és részecskeméret eloszlásra vonatkozó követelményeket tartalmaz.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, 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.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

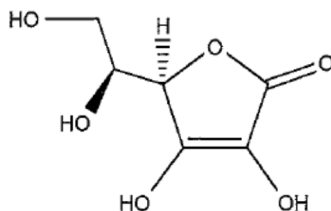
II.2.2 Aszkorbinsav

Az aszkorbinsav hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): aszkorbinsav

Kémiai név: (5R)-5-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]-3,4-dihydroxifurán-2(5H)-on

Szerkezet:



Az aszkorbinsav fehér vagy csaknem fehér kristályos por vagy színtelen kristály, amely vízben bőségesen, etanolban (96%) mérsékelten oldódik. A molekula két kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az utolsó lépésben használt oldószerre és szárítási veszteségre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeket és részecskeméret eloszlásra vonatkozó követelményeket tartalmaz.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, 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.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

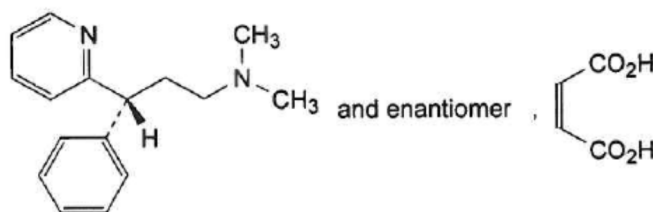
II.2.3 Feniramin-maleát

A feniramin-maleát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File, ASMF) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártók hozzájárulását tanúsító nyilatkozatokat.

Nemzetközi szabadnév (INN): feniramin-maleát

Kémiai név: (3RS)-N,N-dimethyl-3-phenyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (Z)-butenedioate

Szerkezet:



A feniramin-maleát fehér vagy csaknem fehér kristályos por, amely vízben nagyon bőségesen, etanolban (96%), metanolban és diklórmetánban bőségesen oldódik. Polimorfiaira nem hajlamos.

Az ASMF tartalmazza a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az EMA Embergőgyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban. A minőségi követelmények megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, valamint kiegészítő követelményeket tartalmaznak a maradék oldószerekről.

A hatóanyag szennyezésprofilját – összehangban a Ph. Eur. feniramin-maleátra vonatkozó egyedi cikkelyével, illetve általános cikkelyeivel és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3A útmutatójával – részletesen ismertették.

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 megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerkészítmény külleme: fehér-halványsárga színű, jellegzetesen citrus- és rumillatú por. A vízben oldott készítmény fehér-halványsárga színű, opálos oldat.

Csomagolása: Papír/Al/PE tasak, dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez (Fervex Sans Sucre granulátum belsőleges oldathoz) hasonló cukormentes por belsőleges oldathoz gyógyszerforma kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A gyógyszerkészítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a gyógyszer a következő segédanyagokat tartalmazza: aszpartám, karibi ízanyag (citromolaj, édesnarancs-olaj, narancshús, rum kivonata, vanillin, maltol, citrál, gamma-laktonok, citromsav, maltodextrin, akácia, szacharóz), mannit, vízmentes citromsav, povidon K 30 és vízmentes magnézium-citrát.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeknek. A gyógyszer 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 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 különösen részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt, a készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó. A meleg vagy hideg vízben feloldott készítményt azonnal fel kell használni.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a gyógyszerkészítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány viszonyának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A paracetamol nem-opiát és nem-szalicilat származék, fájdalom- és lázcsillapító hatóanyag. E hatásait feltehetőleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin-szintézis gátlásán keresztül fejti ki. Gyulladásgátló hatása nincs. Terápiás dózisban nem gátolja a ciklooxygenáz-enzimet a perifériás szövetekben.

Az aszkorbinsav (C-vitamin) antioxidáns hatású vízoldékony vitamin.

A feniramin antikolinerg hatású antihisztamin.

III.3 Farmakokinetika

A paracetamol főként a vékonybélből gyorsan és csaknem teljesen szívódik fel elsőrendű kinetikával, a sebessége függ a gasztro-intesztinális telítettségtől. Megoszlása gyors és egyenletes, kb. 25%-ban kötődik a plazma proteinekhez. Metabolizációja során a molekula glükuronidálódik és szulfatálódik. A citokróm P450 enzimek a paracetamolt N-acetil-p-benzokinon-iminné alakítják. 85%-ban a vizelettel távozik paracetamolként 24 órán belül.

Az aszkorbinsav a gasztro-intesztinális rendszerből teljesen felszívódik. Megoszlása gyors és egyenletes. Átmegy a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. A C-vitamin egy része inaktív aszkorbát-2 szulfáttá oxidálódik, más része oxálsavvá, ami a vizelettel ürül. A szükségesnél több aszkorbinsav a vizelettel távozik a szervezetből.

A feniramin biohasznosulása orális adagolás után jelentős. Megoszlási térfogata relatív nagy. Minden szövetbe eljut, különösen a zsírszövetbe. Két fő metabolitja van: N-desmonometilfeniramin and N-desdimetilfeniramin, melyekkel együtt a vizelettel ürül.

III. 4 Toxikológia

A paracetamolnak és C-vitaminnak nincs genotoxikus, karcinogén és teratogén hatása.

A feniramin karcinogenitására, reprodukív toxicitására vonatkozó adatok nincsenek az irodalomban, mutagenitásra vonatkozó vizsgálatok negatív eredményt mutattak.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00).

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

A Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg por belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A hatóanyagok ismert hatásúak, kombinációjuk lázzal és/vagy fájdalommal járó megfázás tüneti kezelésére használatos. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A kérelmező ehhez biowaiver kérelmet nyújtott be.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A paracetamol főként a vékonybélből szívódik fel elsőrendű kinetikával, a sebessége függ a gasztro-intesztinális telítettségtől. Gyorsan és teljes mértékben abszorbeálódik, bár a biohasznosulása nem teljes a májban történő first pass metabolizmus miatt. Megoszlása egyenletes a szövetek között, átmegy a placentán és a vér-agy gáton is. Orális alkalmazás után kb. 25%-a metabolizálódik a first pass effektus miatt. A vesén keresztül eliminálódik.

Az aszkorbinsav per os alkalmazás során aktív transzporttal szívódik fel a gasztro-intesztinális rendszerben, a felszívódás mértéke csökken ez utóbbi rendszer betegségeiben és nagy dózisok esetén. Megoszlik a szervezet folyadéktereiben és szöveiteiben, elsősorban a mirigyes szervek tárolják. Átjut a placentán és bekerül az anyatejbe is. Kis mennyiségben inaktív metabolitok képződnek – aszkorbinsav-2-szulfát és oxalát – melyek a vizelettel kiürülnek. A szervezet raktárainak telítettsége esetén a további aszkorbinsav mennyisége változatlan formában kiválasztódik a vizeletbe.

A feniramin-maleát jól felszívódik a gasztro-intesztinális traktusból. Felezési ideje a plazmában 1-1,5 óra. Nagy affinitással kötődik a szövetekhez és elsősorban a vesén keresztül eliminálódik.

IV.2.2 Bioegyenértékűség

A kérelmező az összehasonlító biohasznosulási vizsgálat embereken történő elvégzése alól felmentés (biowaiver) igényt nyújtott be a Loligrip 500 mg/200 mg/25 mg granulátum belsőleges oldathoz márkanévű, paracetamol, aszkorbinsav és feniramin-maleát hatóanyagokat tartalmazó készítményre vonatkozóan, hivatkozva a hatályos bioegyenértékűségi útmutatóban foglaltakra.

Ez a kérelem a vizes oldatok formájában a szervezetbe kerülő gyógyszerekre vonatkozó biowaver-szabályok alapján elfogadható.

IV.3 Farmakodinámia

A paracetamol nem-opiát és nem-szalicilat származék fájdalom-és lázcsillapító gyógyszer gyulladásgátló hatása nélkül. Ezen hatásait feltehetőleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásán keresztül fejti ki. Terápiás dózisban nem gátolja a ciklooxygenáz-enzimet a perifériás szövetekben.

Az aszkorbinsav vízben oldódó, erős antioxidáns tulajdonságú vitamin, minden testszövetben előfordul. Legfontosabb funkciója a kollagén, a glycoproteinek, az extracelluláris matrix organikus anyagainak szintéziséhez, a sebgyógyuláshoz, a kapillárisok megfelelő permeabilitásának fenntartásához kapcsolódik.

A feniramin hisztamin-1 receptor gátló hatóanyag, a hisztamin kompetitív antagonistája.

IV.4 Klinikai hatásosság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

A biowaiver-kérelem alapján elfogadott bioegyenértékűség igazolásával kimondható, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk 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	<ul style="list-style-type: none">• Túladagolás.• Alkalmazás veseelégtelenségben vagy májelégtelenségben.• Súlyos bőrreakciók (beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és toxikus epidermális nekrozist).• Vérsejtek számának eltérése (bele értve a leukopéniát, neutropéniát, thrombocitopéniát).• Szedatív hatások.• Interakciók egyéb gyógyszerekkel.

	<ul style="list-style-type: none">• Interakció alkohollal.• Alkalmazás glaukómás betegnél.
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs.
Hiányzó információ	Alkalmazás terhességben és szoptatás alatt.

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

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

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 bioegyenértékűség vizsgálat helyett a kérelmező biowaivert kért, miután a készítmény vizes oldat formájában kerül alkalmazásra. Ez elfogadható, s így a terápiás egyenértékűség a referens gyógyszerrel bizonyítottan tekinthető. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány 500 mg paracetamol, 200 mg aszkorbinsav és 25 mg feniramin-maleát generikus jogalappal benyújtott készítménye. A kért javallat: lázzal és/vagy fájdalommal járó megfázás (orrnyálkahártya- és garatgyulladás) rövid távú tüneti kezelésére felnőtteknek és 15 évesnél idősebb serdülőknél.

A bioegyenértékűségi kérelem során hivatkozott gyógyszer a Fervex Sans Sucre, granule pour solution buvable en sachet (Bristol-Myers Squibb) volt. A kérelmező kérte az embereken végzett összehasonlító biohasznosulási vizsgálat alóli felmentést, miután mindkét gyógyszer vizes oldat formájában kerül a betegeknek beadásra, így vizsgálat nélkül is bioegyenértékűnek tekinthetők. A kérelem alapos.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A egyes hatóanyagokra – valamint kombinációikra – vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyületek terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is forgalmazható.

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: