

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Amoxilan Duo

400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

(amoxicillin/klavulánsav)

Nemzeti eljárás

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Medico Uno Pharmaceuticals SE**

Kelt: 2021.05.20.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Amoxilan Duo alkalmazása előtt	5
Hogyan kell alkalmazni az Amoxilan Duo-t?	7
Lehetséges mellékhatások	9
Hogyan kell az Amoxilan Duo-t tárolni?	11
Tudományos összefoglaló	12
I. BEVEZETÉS.....	13
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK.....	14
II.1 Bevezetés	14
II.2 Hatóanyagok.....	14
II.3 Gyógyszerkészítmény	16
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	17
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK.....	18
III.1 Bevezetés.....	18
III.2 Farmakológia.....	18
III.3 Farmakokinetika.....	18
III.4 Toxikológia	18
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	19
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	19
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK	20
IV.1 Bevezetés.....	20
IV.2 Farmakokinetika.....	20
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	20
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat.....	20
IV.3 Farmakodinámia és klinikai hatásosság	21
IV.4 Klinikai biztonságosság.....	21
IV.5 Farmakovigilancia	22
IV.5.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	22
IV.5.2 Kockázatkezelési terv.....	22
IV.5.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	22
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése.....	22

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT.....	23
V.1 Összefoglalás.....	23
V.2 Osztályozás.....	23
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	23
VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	24

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Amoxilan Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz 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 Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A készítmény hatóanyagai az amoxicillin és a klavulánsav. A belsőleges szuszpenzió elkészítés után 80 mg amoxicillint (amoxicillin-trihidrát formájában) és 11,4 mg klavulánsavat (kálium-klavulanát formájában) tartalmaz milliliterenként.

Segédanyagok: kroszpovidon, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, xantán gumi, karmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, aceszulfám-kálium, szacharin-nátrium és eper aroma (maltodextrin, trietil-citrát, aromák, propilén-glikol és benzil-alkohol).

Ismert hatású segédanyagként 0,41 mg maltodextrint (glükózt) és 0,0012 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5 milliliterenként.

Az Amoxilan Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (továbbiakban Amoxilan Duo) 70 ml belsőleges szuszpenzióhoz 100 ml névleges térfogatú borostyán színű, III. típusú üvegbe van töltve, amelyet fehér színű, PP garanciazárral és nedvességmegkötő betéttel ellátott PP kupak zár le. Ezek az üvegek karton dobozba vannak csomagolva az adagoló-eszközzel együtt, ami vagy egy 6 ml-es PE/PS fecskendő, vagy egy 5 ml-es PS adagolókanál.

Az Amoxilan Duo egy félszintetikus antibiotikum, amely elpusztítja a fertőzéseket okozó baktériumokat. Az amoxicillin a penicillinek csoportjába tartozó gyógyszer, amelyek bizonyos baktériumok enzimeivel szemben nem képesek a kellő hatást kifejteni, működésük inaktíválódik. A penicillinekkel rokonszerkezetű klavulánsav az inaktíválódás ellen véd.

Az Amoxilan Duo csecsemőknél és gyermekeknél a következő fertőzések kezelésére alkalmazható:

- középfül és a melléküregek fertőzései,
- légúti fertőzések,
- húgyúti fertőzések,
- bőrfertőzések és lágyrészfertőzések, beleértve a fogászati fertőzéseket is,
- csontfertőzések és ízületi fertőzések.

Ez a szuszpenzió rendszerint nem javasolt felnőttek vagy 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek számára. 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeket a felnőttek számára ajánlott gyógyszerformával kell kezelni.

Száraz por formában 2 évig tartható el, eredeti csomagolásában, legfeljebb 25 °C-on. Az elkészített szuszpenzió hűtőszekrényben tárolandó, 7 napon belül használható fel.

Tudnivalók a Amoxilan Duo alkalmazása előtt

Ne adjon a gyermeknek (továbbiakban beteg) Amoxilan Duo-t:

- ha a beteg allergiás az amoxicillinre, a klavulánsavra, a penicillinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.
- ha a betegnek korábban már volt súlyos allergiás reakciója bármely más antibiotikummal szemben. Ilyen reakció lehet a bőrkiütés, vagy az arc, illetve a torok duzzanata.
- ha a betegnek régebben bármikor antibiotikum-kezelés alatt májproblémája vagy sárgasága volt.

Ne kapjon Amoxilan Duo-t, akire a fentiek bármelyike vonatkozik.

Aki nem biztos benne, hogy fennáll-e valamelyik ellenjavallat, az beszéljen a gyermek kezelőorvosával, mielőtt elkezdené alkalmazni az Amoxilan Duo-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt a beteg Amoxilan Duo-t kapna, konzultálni kell a gyermekorvossal, gyógyszerésszel vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- mirigylázban szenved;
- májbetegség vagy vesebetegség miatt kezelik;
- vizeletürítése nem rendszeres.

Aki nem biztos benne, hogy fennáll-e valamelyik ellenjavallat, az beszéljen a gyermek kezelőorvosával, mielőtt elkezdené alkalmazni az Amoxilan Duo-t.

Egyes esetekben a kezelőorvos megvizsgálhatja a gyermek fertőzését okozó baktériumok típusát. Az eredménytől függően lehet, hogy a beteg egy másik gyógyszert fog kapni.

Állapotok, amelyekre figyelni kell

Az Amoxilan Duo egyes meglévő állapotokat súlyosbíthat, illetve súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezek közé tartoznak az allergiás reakciók, görcsrohamok és a vastagbélgyulladás. Figyelni kell bizonyos tünetekre, mialatt a beteg az Amoxilan Duo-t kapja, hogy csökkenjen bármilyen probléma jelentkezésének a veszélye.

Vérvétel és vizeletvizsgálat

Ha a betegnél vérvizsgálatot (például a vörösvértestek állapotának vizsgálatát vagy májfunkciós tesztet), vagy vizeletvizsgálatot végeznek (a vizeletben lévő cukor kimutatására), tájékoztatni kell az orvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert, hogy a gyermek Amoxilan Duo-t szed. Erre azért van szükség, mert az Amoxilan Duo befolyásolhatja a tesztek eredményét.

Egyéb gyógyszerek és az Amoxilan Duo

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

- Ha a beteg az Amoxilan Duo-val együtt allopurinolt szed (amelyet köszvény kezelésére alkalmaznak), nagyobb a valószínűsége, hogy allergiás bőrreakciók fognak jelentkezni.
- Ha a beteg probenecidet szed (amelyet köszvény kezelésére alkalmaznak), lehet, hogy a kezelőorvos változtatni fog az Amoxilan Duo adagján.
- Véralvadásgátló gyógyszerek (például warfarin) Amoxilan Duo-val történő egyidejű szedése esetén szükség lehet soron kívüli vérvizsgálatokra.
- Az Amoxilan Duo befolyásolhatja a metotrexát (daganatos vagy reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer) hatását.
- Az Amoxilan befolyásolhatja a mikofenolát-mofetil (átültetett szervek kilökődését gátló gyógyszer) hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha a beteg, aki ezt a gyógyszert kapni fogja terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll nála a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amoxilan Duo-nak lehetnek mellékhatásai és a tünetek alkalmatlanná tehetik a beteget a gépjárművezetésre. Csak az vezessen gépjárművet és kezeljen gépeket aki a készítmény alkalmazása mellett jól érzi magát.

Az Amoxilan Duo maltodextrint tartalmaz

Az Amoxilan Duo maltodextrint (szőlőcukrot) tartalmaz. Amennyiben a kezelőorvos korábban már jelezte, hogy a gyermek bizonyos cukrokra érzékeny, konzultálni kell a kezelőorvossal, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

Az Amoxilan Duo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Amoxilan Duo benzil-alkoholt tartalmaz

- Ez a gyógyszer 0,0012 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5 milliliterenként, ami megfelel 0,0012 mg/5 ml-nek. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.
- Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett zihálás szindróma), kockázatával hozták összefüggésbe. Nem alkalmazható újszülött csecsemő esetében 4 hetes kor alatt, kivéve, ha a kezelőorvos azt javasolta.
- Nem javasolt az alkalmazása fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha a kezelőorvos azt javasolta.
- Ha a beteg terhes vagy szoptat, a készítmény alkalmazásáról konzultálni kell a kezelőorvossal. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).
- A kezelőorvos vagy gyógyszerész tanácsát kell kérni, ha a beteg máj- vagy vesebetegségben szenved. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

Hogyan kell alkalmazni az Amoxilan Duo-t?

Az Amoxilan Duo-t mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell alkalmazni. Amennyiben kétség merül fel az adagolást illetően, a kezelőorvos vagy gyógyszerész segítségét kell kérni.

Felnőttek és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekek

Ez a szuszpenzió rendszerint nem javasolt felnőttek vagy 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek számára. Esetükben a kezelőorvos tanácsát kell követni.

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek

Az adagokat a beteg testtömegének megfelelően, kilogrammonként kell kiszámolni.

- A kezelőorvos ad tájékoztatást arról, mennyi Amoxilan Duo-t szükséges beadni a csecsemőnek vagy gyermeknek.
- A csomagolás egy műanyag adagolókanalat vagy adagolófecskendőt tartalmaz. Az útmutató az adagolófecskendő használatához a beteg tájékoztató végén található.
- Ezt használatos a pontos adag kiméréséhez a beteg számára.
- Ajánlott adag: 25 mg/3,6 mg – 45 mg/6,4 mg testtömeg-kilogrammonként naponta, két részletben beadva.
- Emelt adag: legfeljebb 70 mg/10 mg testtömeg-kilogrammonként naponta, két részletben beadva.

Vese- és májbetegségben szenvedő betegek

- Ha a betegnek vesebetegsége van, szükség lehet az adag csökkentésére. Lehet, hogy kezelőorvos eltérő erősségű készítményt vagy egy másik gyógyszert fog választani.
- Ha a betegnek májbetegsége van, májműködésének ellenőrzése céljából gyakoribb vérvizsgálatokra lehet szükség.

Hogyan kell beadni az Amoxilan Duo-t

- Az üveget minden adag bevétele előtt jól fel kell rázni.
- A gyógyszert az étkezés közben kell beadni.
- A napi adagot egyenlő időközökre kell osztani, úgy, hogy két adag bevétele között legalább 4 óra teljen el. Nem szabad két adagot alkalmazni 1 órán belül.
- Az Amoxilan Duo 2 hétnél tovább nem alkalmazható. Ha a beteg továbbra sem érzi jól magát, ismét orvoshoz szükséges fordulni a panaszokkal.

Ha a beteg az előírtnál több Amoxilan Duo-t kapott

Ha túl sok Amoxilan Duo-t kapott a beteg, a tünetek között lehetnek gyomorpanaszok (hányinger, hányás, hasmenés) vagy görcsök. A lehető leghamarabb konzultálni kell a gyermekorvossal, bemutatva a gyógyszeres üveget.

Ha elfelejtette beadni az Amoxilan Duo-t a betegnek

Ha egy adag beadása kimaradt, pótolni kell, mihamarabb kiderül. A következő adagot viszont nem szabad túl hamar beadni, kb. 4 órát szükséges várni a következő adag beadásáig. Nem szabad kétszeres adagot alkalmazni a kihagyott adag pótlására.

Ha a beteg abbahagyja az Amoxilan Duo szedését

Az Amoxilan Duo-t a kúra befejezéséig kell alkalmazni, akkor is, ha a beteg jobban érzi magát. A szervezetnek minden adagra szüksége van a fertőzés legyőzéséhez. Ha néhány baktérium túléli a kezelést, kiújulhat a fertőzés.

Ha bármilyen további kérdés merül fel a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, a kezelőorvos, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tud segítséget nyújtani.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő.

Előfordulhatnak olyan állapotok, amelyekre különösen figyelni kell:

⇒ Allergiás reakciók:

- bőrkiütés;
- érgyulladás (*vaszkulitisz*), amely a bőrön vörös vagy bíborszínű kitüremkedő foltok formájában jelentkezhet, de előfordulhat a test más részein is;
- láz, ízületi fájdalmak, nyirokcsomó-duzzanat a nyak, a hónalj, és a lágyék környékén;
- az arc vagy a torok duzzanata (*angioödéma*), ami légzési nehézséget okozhat;
- eszméletvesztés.

Azonnal forduljon orvoshoz, aki ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli a gyermeknél, és ne kapjon több Amoxilan Duo-t!

→ Vastagbélgyulladás

A vastagbélgyulladás általában véres és nyálkás híg székletet eredményez, hasfájás és/vagy láz kíséretében. Amilyen gyorsan csak lehet, forduljon orvoshoz és kérjen tanácsot, aki ezek a tünetek tapasztalja a betegnél.

Nagyon gyakori mellékhatások

10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

- hasmenés (felnőtteknél).

Gyakori mellékhatások

10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- gombás fertőzés (*Candida* – a hüvely, a szájüreg vagy a bőrhajlatok gombás fertőzése);
- hányinger, különösen nagy adagok alkalmazása esetén;

→ *ilyen tünetek észlelése esetén az Amoxilan Duo-t étkezés közben kell bevenni.*

- hányás;
- hasmenés (gyermekeknél).

Nem gyakori mellékhatások

100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- bőrkiütés, viszketés;
- kidudorodó, viszkető bőrkiütés (*csalánkiütés*);
- emésztési zavar;
- szédülés;
- fejfájás.

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatások:

- a máj által termelt egyes anyagok (*enzimek*) szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- bőrkiütés, amely állhat parányi céltáblára emlékeztető hólyagokból (központi sötét foltok, világosabb területtel övezve, szélükön sötét gyűrűvel – *eritéma multiforme*).

Sürgősen forduljon orvoshoz, aki ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli a betegen.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése;
- a fehérvérsejtek számának csökkenése.

Gyakorisága nem ismert

Gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- Allergiás reakciók;
- Vastagbélgyulladás;
- Az agyat burkoló védőhártya gyulladása (*aszéptikus meningitisz*);
- Súlyos bőrreakciók:
 - kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, különösen a száj körül, az orr-, a szem és a nemi szervek tájékán (*Stevens–Johnson-szindróma*), és egy súlyosabb forma, amely a bőr kiterjedt leválását okozza (a testfelület több mint 30%-a – *toxikus epidermális nekrolízis*);
 - kiterjedt vörös bőrkiütés apró gennytartalmú hólyagokkal (*bullózus exfoliatív dermatitisz*);
 - vörös, hámló bőrkiütés, bőr alatti duzzanattal és hólyagokkal (*exantematózus pusztulózis*);
 - influenzaszerű tünetek bőrkiütéssel, lázzal, duzzadt mirigyekkel és kóros laborvizsgálati eredményekkel (beleértve az emelkedett eozinofil-sejtszámot (eozinofília) és májenzimeket is). (Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS szindróma)).

Azonnal forduljon orvoshoz, aki ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli a betegnél:

- májgyulladás (*hepatitisz*);
- sárgaság, aminek oka a bilirubin (egy máj által termelt anyag) felhalmozódása a vérben, amitől a bőr és a szemfehérje sárga színű lesz;
- vesegyulladás a vesecsövecskékben;
- hosszabb véralvadási idő;
- hiperaktivitás;
- görcsök (azoknál, akik nagy Amoxilan Duo adagokat szednek, vagy akiknek veseprobléma van);
- fekete szőrös nyelv;
- a fogfelszín elszíneződése (gyermekeknél), amely fogmosással rendszerint eltávolítható.

Vérvétellel vagy vizeletvizsgálattal kimutatható mellékhatások:

- nagyon alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám (*hemolitikus anémia*);
- kristályok a vizeletben.

Hogyan kell az Amoxilan Duo-t tárolni?

Száraz por formában legfeljebb 25 °C-on, nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban és üvegében tárolandó.

Az elkészített szuszpenziót eredeti üvegében, hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) kell tárolni. Nem fagyasztható! Az elkészített szuszpenzió 7 napon belül használható fel.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul az Amoxilan Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. április 15-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény 400 mg amoxicillin (amoxicillin-trihidrát formájában) és 57 mg klavulánsavat (kálium-klavulanát és szilícium-dioxid 1:1 arányú keveréke formájában) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A kérelmező az Amoxilan Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét bioekvivalencia-vizsgálattal igazolta. A referencia-készítmény az Augmentin Duo 400 mg/ 57 mg/ 5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (GlaxoSmithKline Kft.).

Farmakoterapiás csoport: Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat;
ATC kód: J01CR02

Az Amoxilan Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz a következő fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és gyermekeknél.

- Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált).
- Akut otitis media.
- Krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált).
- Közösségben szerzett pneumonia.
- Cystitis.
- Pyelonephritis.
- Bőr- és lágyrész fertőzések, főként a cellulitis, az állatharapások, a kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok.
- Csont- és ízületi fertőzések, főként az osteomyelitis.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

Az Amoxilan Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerkészítmény amoxicillin (amoxicillin-trihidrát formájában) és klavulánsav (kálium-klavulanát és szilícium-dioxid 1:1 arányú keveréke formájában) fix kombinációja.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény az 1999-ben Portugáliában nemzeti eljárás során engedélyezett Augmentin Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (GlaxoSmithKline Kft.) volt. A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

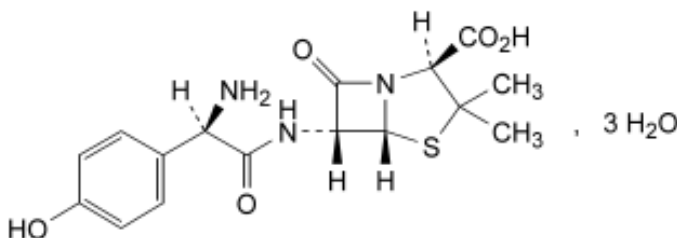
II.2 Hatóanyagok

II.2.1 Hatóanyag – amoxicillin-trihidrát

Az amoxicillin-trihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): amoxicillin-trihidrát

Kémiai név: (2S,5R,6R)- 6-{[(2R)-2-amino- 2-(4-hidroxifenil)-acetyl]amino}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptán-2-karbonsav; trihidrát



Szerkezet:

Az amoxicillin-trihidrát fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben kevésbé oldódik; etanolban (96%) alig oldódik; zsíros olajokban gyakorlatilag nem oldódik. Híg savak és híg alkáli-lúgok oldják. Polimorfizmust nem mutat.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus szennyezőkre és újvizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján 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 Tanúsítványon megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

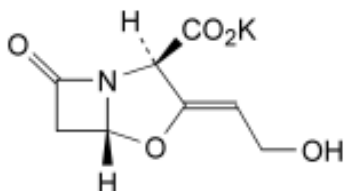
A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.2.2 Hatóanyag – kálium-klavulanát (1:1 arányban szilícium-dioxiddal hígított)

A kálium-klavulanát (1:1 arányban szilícium-dioxiddal hígított) hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): kálium-klavulanát

Kémiai név: (2R,5R,Z)-3-(2-hidroxiethylidén)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciklo[3.2.0]heptán-2-karbonsav; kálium-só



Szerkezet:

A kálium-klavulanát fehér vagy csaknem fehér, kristályos, nedvszívó por. Gyúlékony, ezért semleges anyaggal keverik, ebben az esetben 1:1 arányban víztartalmú vagy vízmentes kolloid szilícium-dioxiddal. Oldékonysága: vízben bőségesen oldódik; 96%-os etanolban kevésbé oldódik; acetonban alig oldódik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer-maradékokra.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is.

A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó. A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A Tanúsítványon megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

Újra-vizsgálati időt nem tartalmazó Tanúsítvány esetében a javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt megfelelő stabilitási adatok benyújtásával támasztották alá.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény fehér vagy sárgás színű, eper aromájú por.

Csomagolása borostyán színű, III. típusú üveg, amelyet fehér színű, PP garanciazárral és nedvességmegkötő betéttel ellátott PP kupakkal zárnak le. Az üvegekhez adagolóeszközt mellékelnek, ami PE/PS fecskendő vagy PS adagolókanál.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/referencia készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatának eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: kroszpovidon (A típus), víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, xantán gumi, karmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, aceszulfám-kálium, szacharin-nátrium, eper aroma. Az eper aroma összetétele: maltodextrin, trietil-citrát, aromák, propilén-glikol és benzil-alkohol.

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyagok minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó 1935/2004/EK és 10/2011/EK rendeleteknek és/vagy a vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek. Az adagolóeszközök CE-jelöléssel ellátottak.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt.

A készítmény legfeljebb 25°C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az elkészített szuszpenzió 7 napon belül használható fel, hűtőszekrényben (2°C – 8°C), az eredeti üvegben tárolandó és nem fagyasztható.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Amoxilan Duo 400 mg /57 mg /5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerkészítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az amoxicillin/klavulánsav kombinációjának farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagok vonatkozásában nem volt szükséges.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Az amoxicillin félszintetikus penicillin (béta-laktám antibiotikum), mely a bakteriális peptidoglikán bioszintézis folyamatában egy vagy több enzimet gátol. A peptidoglikán a bakteriális sejtfal szerves része és a peptidoglikán szintézis gátlása gyengíti a sejtfalat, amit rendszerint a sejt lízise és a baktérium pusztulása követ.

Az amoxicillin érzékeny a rezisztens baktériumok által termelt béta-laktamázok bontó hatására, így önmagában az amoxicillinnek a hatásspektrumába az ilyen enzimeket termelő organizmusok nem tartoznak bele.

A klavulánsav a penicillinekkal szerkezetileg rokon béta-laktám, és egyes béta-laktamáz enzimek inaktiválásával akadályozza meg az amoxicillin inaktiválódását. A klavulánsav önmagában nem fejt ki klinikailag hasznos antibakteriális hatást.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyagokra vonatkozóan a kérelmező új farmakokinetikai vizsgálatokat nem végzett, ezek elvégzése nem is szükséges, mert a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert kinetikai tulajdonságokkal.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek 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 állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az amoxicillin/klavulánsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek. Nem-klinikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az amoxicillin/klavulánsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek. Nem-klínikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az amoxicillin hatékonyságát meghatározó legfontosabb tényező az, hogy a szérumszuszpenzió mennyi ideig haladja meg a minimális gátló koncentrációt ($T > MIC$).

Rezisztencia mechanizmusok

Az amoxicillin/klavulánsavval szembeni rezisztencia két fő mechanizmusa:

- Olyan bakteriális béta-laktamázok általi inaktiválás, melyeket a klavulánsav nem gátol, ideértve a B, C és D osztályt is.
- A penicillin-kötő fehérjék (PBP) megváltozása, ami csökkenti az antibakteriális szer célpont iránti affinitását.
-

A baktériumok impermeabilitása és az efflux pumpa mechanizmusok okozhatják vagy segíthetik a bakteriális rezisztencia kialakulását, különösen a Gram-negatív baktériumok esetében.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező egy pivotális bioekvivalencia vizsgálatot nyújtott be a generikus beadvány alátámasztására. A vizsgálat célja a 400 mg/ 57 mg/ 5 ml hatáserősségű (amoxicillin/klavulánsav) por belsőleges szuszpenzióhoz és a referencia termék Augmentin Duo 400 mg/ 57 mg/ 5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz közti bioegyenértékűség vizsgálata egészséges felnőtt önkénteseken éhgyomri esetben, valamint feljegyezni a mellékhatásokat. Az egyszeres dóziszú, randomizált, nyílt, két-periódusú, két-szekvenciás keresztezett bioekvivalencia vizsgálat megfelelően hosszú kimosási periódussal történt egészséges önkénteseken. A vizsgálatból végül egy alany maradt ki a farmakokinetikai és statisztikai elemzésekből, így a statisztikai kiértékelések eredményei általánosíthatók a referencia készítmény esetében definiált célpopulációra.

Az alkalmazott bioanalitikai és statisztikai módszerek helyesen lettek megválasztva. A bioekvivalencia kritérium megfelel az érvényben levő bioekvivalencia guideline ajánlásainak.

Eredmények:

Amoxicillin:

	% Ratio T/R	90%-os Konfidencia intervallum az ln-transzformált értékekre	
		Alsó Limit	Felső Limit
AUC_{0-t}	102.84	100.27	105.49
C_{max}	99.02	94.96	103.26

Klavulánsav:

	% Ratio T/R	90%-os Konfidencia intervallum az ln-transzformált értékekre	
		Alsó Limit	Felső Limit
AUC_{0-t}	97.66	91.79	103.91
C_{max}	94.94	88.16	102.24

A T/R mértani középértékek arányának 90%-os konfidencia intervallumai mindegyik elsődleges farmakokinetikai paraméter tekintetében benne voltak az előzetesen definiált 80.00 – 125.00%-os elfogadási tartományban. Összességében a Teszt és a Referencia készítmények jól tolerálhatók voltak, a biztonságossági profiljukat tekintve jelentős különbség nem volt tapasztalható.

Bár a referencia készítmény SmPC-je szerint a készítmény adagolásának étkezés közben kell történnie az esetleges gasztrointesztinális intolerancia minimálisra csökkentése érdekében, azonban a CMDh 2015. decemberi ülésén hozott állásfoglalása szerint (lásd alább) a fenti bioekvivalencia vizsgálatban a vizsgálati készítmények éhgyomri módon történő bevétele megfelelő és elfogadható: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Agendas_and_Minutes/Minutes/2015_12_CMDh_Minutes.pdf.

A fenti bioekvivalencia vizsgálat eredményei alapján a vizsgálatban alkalmazott Teszt készítmény (Amoxicillin/Klavulánsav 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz) bioekvivalensnek tekinthető a referencia (Augmentin Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz, gyártó: GlaxoSmithKline Kft.). készítménnyel éhgyomri esetben.

IV.3 Farmakodinámia és klinikai hatásosság

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták. A kérelmező új, a klinikai hatásosságot célzó vizsgálatot nem végzett, ilyen vizsgálat a generikus készítmények esetében nem szükséges.

IV.4 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását publikált adatok igazolják.

A kérelmező új, a klinikai biztonságosságot célzó vizsgálatot nem végzett, ilyen vizsgálat a generikus készítmények esetében nem szükséges.

IV.5 Farmakovigilancia

IV.5.1 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.5.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.1 Aláírás dátuma: 2019.11.13

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Nem ismert
Fontos lehetséges kockázatok	Bakteriális rezisztencia kialakulása, ami a hatékonyság csökkenéséhez vezet
Hiányzó információ	Nem ismert

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

IV.5.3 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.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Amoxilan Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménynek az Augmentin Duo 400 mg/ 57 mg/ 5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (GlaxoSmithKline Kft.) való bioegyenértékűségét a Kérelmező bizonyította. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. Az Amoxilan Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz forgalomba-hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az amoxicillin és klavulánsav hatóanyagok fix kombinációjának generikus készítménye.

Az amoxicillin egy félszintetikus penicillin, egy bakteriolitikus béta-laktám antibiotikum. A peptidoglikán szintézis gátlása a szerkezet gyengülését eredményezi, amelyet általában sejtlízis és a baktérium elpusztulása követ. A klavulánsav a penicillinekkal szerkezetileg rokon béta-laktám, és egyes béta-laktamáz enzimek inaktiválásával akadályozza meg az amoxicillin inaktiválódását.

A kért javallat felnőtteknél és gyermekeknél:

- Akut bakterialis sinusitis (megfelelően diagnosztizált).
- Akut otitis media.
- Krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált).
- Közösségben szerzett pneumonia.
- Cystitis.
- Pyelonephritis.
- Bőr- és lágyrész fertőzések, főként a cellulitis, az állatharapások, a kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok.
- Csont- és ízületi fertőzések, főként az osteomyelitis.

A kérelmező az Amoxilan Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét bioekvivalencia-vizsgálattal igazolta. A referencia-készítmény az Augmentin Duo 400 mg/ 57 mg/ 5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (GlaxoSmithKline Kft.).

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött 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: