



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Aspicont

500 mg/50 mg tablettá

(acetilszalícilsav/koffein)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma Zrt.

Kelt: 2019. február 7.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Acetilszalicilsav	10
II.2.2 Koffein	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	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	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	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20

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 az Aspicont 500 mg/50 mg tabletták 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 ExtractumPharma Zrt.

A készítmény hatóanyagai az acetilszalicilsav és a koffein. 500 mg acetilszalicilsavat és 50 mg koffeint tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 12 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű tabletták PVC/PVdC/Alu buborékcsomagolásban és dobozban vagy nedvességmegkötőt tartalmazó garanciazáras PP kupakkal lezárt HDPE tartályban és dobozban.

Az Aspicont tabletták két hatóanyag kombinációját tartalmazza: az acetilszalicilsav fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatású, a koffein pedig tovább növeli a fájdalomcsillapító hatást.

Az Aspicont tabletták enyhe és középérős fájdalmak, mint fejfájás, fogfájás, menstruációs fájdalmak, valamint gyulladásos állapotok kezelésére alkalmazható.

Tudnivalók az Aspicont tabletták szedése előtt

Ne szedje az Aspicont tablettát

- aki allergiás az acetilszalicilsavra vagy más szalicilátokra, koffeinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek korábban volt asztmás reakciója, amelyet szalicilátok vagy egyéb nem szteroid fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők váltottak ki,
- aki jelenleg gyomor-bél rendszeri fekélyben szenved,
- aki fokozott vérzékenységben szenved,
- aki súlyos vesekárosodásban szenved,
- aki súlyos májkárosodásban szenved,
- aki súlyos szívelégtelenségben vagy egyéb szív- és érrendszeri megbetegedésben szenved,
- aki 15 mg/hét vagy nagyobb dózisban kap metotrexát-kezelést,
- aki terhességének utolsó harmadában van,
- aki 16 évesnél fiatalabb.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aspicont tabletta szedése előtt a beteg beszéljen kezelőorvosával:

- gyulladáscsökkentőkkel vagy reumaellenes szerekkel szembeni túlérzékenység fennállásakor,
- fennálló allergiás reakciók, asztma, szénanátha, krónikus légúti megbetegedések, orrpolip előfordulásakor,
- véralvadásgátló készítményekkel (pl. kumarin-származékok, heparin, kivéve az alacsony dózisu heparint) történő egyidejű kezelés esetén,
- ha korábban gyomor-bél rendszeri fekélye vagy emésztőrendszeri vérzése volt,
- májkárosodás esetén,
- vesekárosodás vagy szív- és érrendszeri rendellenesség esetén, mivel az acetilszalicilsav tovább növelheti a vesekárosodás és akut veseelégtelenség kockázatát,
- műtéti beavatkozás előtt, beleértve a kisebb sebészeti beavatkozásokat (mint például foghúzás)
- ha súlyos glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenved, mivel ebben az esetben az acetilszalicilsav hemolízist (a vörösvérsejtek szétesését) vagy hemolitikus vérszegénységet okozhat. A következő tényezők növelhetik a hemolízis kockázatát: magas dózis, láz, akut fertőzés.

Az Aspicont tabletta hosszútávon történő alkalmazása esetén jelentkező fejfájás kezelésére a beteg ne szedje tovább az Aspicont tablettát, mert ez az állapot állandósulhat.

Fájdalomcsillapítók, különösképpen több fájdalomcsillapító együttes, rendszeres alkalmazása nem ajánlott, mert vesekárosodás és akut veseelégtelenség kialakulásához vezethet.

Köszvényre hajlamos betegeknél Aspicont tabletta szedése köszvényes rohamot válthat ki.

Ez a gyógyszer koffeint tartalmaz. Nagyobb mennyiségű koffeintartalmú kávé, tea, illetve egyes dobozos üdítők fogyasztása kerülendő a gyógyszer szedésekor. A túl magas koffeinbevitel alvási nehézséget, remegést és mellkasi diszkomfortérzést (szívdobogásérzés) okozhat.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek 16 éves kor alatt nem adható.

16 évesnél idősebb serdülők lázas megbetegedése esetén kizárólag orvosi előírásra és kizárólag akkor adható, ha más kezelés nem jár eredménnyel. Tartós hányás fellépése esetén azonnal orvost kell hívni, mivel ez egy ritka, de nagyon veszélyes betegség jele lehet.

Egyéb gyógyszerek és az Aspicont tableta

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis

- Aspicont tablettával történő együttes alkalmazás esetén bizonyos gyógyszerek hatása fokozódik. Ilyenek:
 - egyes véralvadásgátlók,
 - más nem szteroid gyulladáscsökkentők,
 - szájon át alkalmazott szteroidok (kivéve az Addison-kórban alkalmazott hormonpótlás)
 - egyes vércukorszint-csökkentők,
 - az autoimmun és daganatos betegségek kezelésére alkalmazott metotrexát,
 - az epilepszia kezelésére alkalmazott valproinsav,
 - a szívbetegségek kezelésére alkalmazott digoxin,
 - a depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott szelektív szerotoninviszavételgátlók (SSRI),
 - bizonyos idegrendszer működését serkentő gyógyszerek, pl. egyes asztma és allergia ellenes szerek és pajzsmirigyhormonok (pl. tiroxin): a szopora szívverés veszélye nő.
 - efedrin és más hasonló gyógyszerek (pl. a meghűlés és a szénanátha kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek): függőség kialakulásának lehetősége növekszik.
- Aspicont tablettával történő együttes alkalmazás esetén bizonyos gyógyszerek hatása csökken. Ilyenek:
 - egyes vérnyomáscsökkentők,
 - egyes vizelethajtók,
 - nyugtató hatású gyógyszerek (pl. barbiturátok, antihisztaminok),
 - a köszvény kezelésére alkalmazott egyes húgysavürítők.
- Gyógyszerkölcsonhatások koffeinnel:
 - nagyobb adagokban az egyes szorongásoldó szerekkel (pl. benzodiazepinek) egyidejűleg szedve különböző, előre nem kiszámítható kölcsönhatásokat okozhat,
 - fogamzásgátlók, egyes gyomorfékely elleni gyógyszerek (pl. cimetidin) és a diszulfiram (alkohol elvonásra alkalmazott gyógyszer): csökkenthetik a koffein lebomlását,
 - egyes nyugtató hatású gyógyszerek (pl. barbiturátok) és a dohányzás fokozzák a koffein lebomlását,
 - teofillin tartalmú gyógyszerek (tüdőasztma, hörgőgörcs kezelésére szolgáló készítmény): a teofillin kiválasztása lassul, ezáltal a mellékhatások kockázata fokozódik,
 - a fertőzések kezelésére használt bizonyos gyógyszerek (kinolon-karboxilsav típusú gátlók) csökkenthetik a koffein kiválasztását a szervezetből,
 - májenzimműködést fokozó gyógyszerek (pl. egyes epilepszia kezelésére alkalmazott szerek): csökkentik a fájdalomcsillapító hatást.

Az Aspicont egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A tablettát lehetőleg étkezés után bőséges (1/2-1 pohár) folyadékkal vagy vízben feloldva kell bevenni.

Az egyidejű alkoholfogyasztás fokozza a nyálkahártya-károsodás és gyomor-bél rendszeri vérzések kockázatát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Az Aspicont tablettá a terhesség első 6 hónapjában kizárólag indokolt esetben, a kezelőorvossal való megbeszélés szerint alkalmazható, a terhesség utolsó 3 hónapjában nem alkalmazható.

Szoptatás időszakában kizárólag nagyon indokolt esetben és a szokásosnál kisebb adagokban adható. Amennyiben nagyobb adagok alkalmazása szükséges hosszabb ideig, úgy meg kell fontolni az idő előtti elválasztás szükségességét.

Vannak arra vonatkozó eredmények, hogy az acetilszalicilsav hatásmechanizmusa befolyásolhatja a női termékenységet. Ez a hatás a kezelés abbahagyásával visszafordítható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem figyeltek meg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatást.

Hogyan kell szedni az Aspicont tablettát?

A készítmény ajánlott adagja felnőttek és 16 év feletti serdülők számára: 1 tablettá, ami 6 óránként ismételhető. A napi maximális adag 3 tablettá.

A tablettát lehetőleg étkezés után, sok folyadékkal (1/2-1 pohár vízzel) vagy vízben feloldva kell bevenni. A tablettát nem szabad éhgyomorra bevenni és orvosi felügyelet nélkül 4 napnál tovább szedni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: gyermekeknek és serdülőknek 16 éves kor alatt nem adható.

Mi tegyen, aki az előírtnál több Aspicont tablettát vett be?

Túladagolás gyanúja esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. A túladagolás tünetei lehetnek: fejfájás, szédülés, halláscsökkenés, fülcsengés, zavartság, görcsök, hányinger, felgyorsult légzés és szívverés, mellkasi fájdalom, nyugtalanság.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Aspicont tablettát?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Aspicont tabletták is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): gyomorégés, hányinger, hányás, hasi fájdalom

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): túlérzékenységi reakciók, mint pl. bőrreakciók

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- különösen asztmás betegekben túlérzékenységi reakciók alakulhatnak ki, amelyek az alábbi tünetekkel járnak: magas vérnyomás, nehézlégzés, orrfolyás, orrdugulás, szívvel és légzőrendszerrel kapcsolatos rendellenességek, valamint nagyon súlyos esetben az egész szervezetre kiterjedő túlérzékenységi reakció (anafilaxiás sokk vagy angioödéma);
- gyomorfekély (nagyon ritkán perforálható), gyomor-bél rendszeri vérzés, melynek tünetei lehetnek a vérhányás és a szurokszerű széklet, gyomorgyulladás. A hosszútávon fennálló vérzés ritkán vérszegénységhez vezethet;
- súlyos túlérzékenységi reakciók, mint például Erythema multiforme

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): megemelkedett májenzim értékek

Ritka - nagyon ritka esetben megfigyeltek koponyaűri vérzést különösen olyan betegeknél, akik kezeletlen magas vérnyomásban szenvednek, illetve egyszerre alkalmazott vérárvadásgátlót szednek.

Jelentettek hemolízist (a vörösvérsejtek szétesését) és hemolitikus vérszegénységet súlyos glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) enzimhiányban szenvedő betegeknél.

Az acetilszalicilsav fokozhatja a vérékenység kockázatát, amely jelentkezhet bőr alatti vérömleny, orrvérzés, vizelet-kiválasztó rendszeri vérzés, fogínyvérzés formájában. A megnövekedett vérékenység a gyógyszer bevételelől számított 4-8 napig állhat fenn.

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

- álmatlanság, nyugtalanság, ingerlékenység, fejfájás, kézremegés, szédülés, zavartság, halláscsökkenés, fülcsengés (a túladagolás tünetei is lehetnek);
- kipirulás, magas vérnyomás, szívdobogásérzés, gyors szívverés, szívritmuszavar;
- veseműködési zavar, akut veseelégtelenség.

Hogyan kell az Aspicont tablettát tárolni?

PVC/PVdC/Alu buborékcsoomagolás esetén legfeljebb 30°C-on tárolandó.

HDPE tartály esetén ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, de a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt jól lezárva kell tartani.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Aspicont 500 mg/50 mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2018. június 13-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 450/2017. (XII.27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdés és az 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 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 az Aspicont 500 mg/50 mg tablettá forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma Zrt.

A forgalomba hozatali engedélyt az Intézet a 450/2017. (XII.27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) adta ki. Az Aspicont 500mg/50mg tablettá a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségének igazolására biowaiver kérelmet kért a kérelmező. A referens készítmény az Aspirin Coffein 500 mg/50 mg Tabletten (Bayer Vital GmbH), mely Németországban 1999-től van forgalomban.

A készítmény hatóanyagai az acetilszalicilsav és a koffein.

Az Aspicont 500mg/50mg tablettá javallata: enyhe és középérső fájdalmak, mint például fejfájás, fogfájás és menstruációs fájdalom tüneti kezelésére, továbbá gyulladássos állapotok kezelésére.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Aspicont 500 mg/50 mg tableta gyógyszerkészítmény acetilszalicilsavat és koffeint tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005. EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti, generikus engedélyezési eljáráshoz kérelmet.

A referens készítmény a Németországban 1999-ben engedélyezett Aspirin Coffein 500 mg/50 mg Tabletten (Bayer Vital GmbH).

II.2 Hatóanyagok

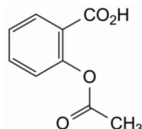
II.2.1 Acetilszalicilsav

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

Nemzetközi szabadnév (INN): acetilszalicilsav

Kémiai név: 2-(acetiloxi)benzoésav.

Szerkezet:



Az acetilszalicilsav fehér, kristályos por vagy színtelen kristályok, vízben kevésbé oldódik; alkoholban bőségesen oldódik; éterben oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfíára nem hajlamos, higroszkópos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. 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 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 Koffein

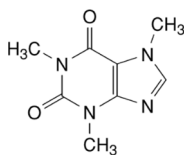
A koffein hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): koffein

Kémiai név:

1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion

Szerkezet:



A koffein fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vagy selyemfényű, fehér vagy csaknem fehér kristályok. A koffein vízben mérsékelten oldódik; forrásban lévő vízben bőségesen oldódik; 96%-os etanolban kevésbé oldódik, alkáli-benzoátok és alkáli-szalicilátok tömény oldatai oldják. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfjára nem hajlamos, szublimálásra hajlamos, higroszkópos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz újvizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl részecskeméretre is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. 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 EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme fehér vagy csaknem fehér, kerek, 12 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű tableta.

Csomagolása: PVC/PVdC/Alu buborékcsomagolás vagy nedvességmegkötőt tartalmazó, garanciazáras PP kupakkal lezárt HDPE tartály.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/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: kukoricakeményítő és mikrokristályos cellulóz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény 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 készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

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

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

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

A csomagolóanyagok minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó 10/2011/EK rendeletnek, az alumínium fólia esetében az 1935/2004/EK rendeletnek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 15 hónap lejáratú időt buborékcsomagolásban, illetve a 2 év lejáratú időt HDPE tartályban.

A buboréksomagolású készítmény legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A HDPE tartályba csomagolt készítmény különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt jól lezárva kell tárolni.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Aspicont 500 mg/50 mg tableta 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.

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 arányának eldöntéséhez további kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal 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 szalicilátok csoportjába tartozó acetilszalicilsav farmakológiailag a nem-szteroid fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők csoportjába tartozik. A láz- és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatása mellett a vérlemezke-aggregációt is irreverzibilisen gátolja kis dózisban.

A koffein metil-xantin származék. A foszfodiészterázok gátlásával növelik a cAMP koncentrációját, ezzel a katecholaminok szintjének emelkedését okozva. Adenozin-receptor antagonist, ezenkívül direkt és indirekt hatással van az intracelluláris kalcium-koncentrációra.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyagok farmakokinetikája jól ismert, új nem-klinikai adatokat nem tartalmaz a beadvány.

Patkányokon végzett vizsgálatok alapján az acetilszalicilsav gyorsan eléri a maximális plazmakoncentrációt orálisan adagolva, valamint fehérje-kötődést is megfigyeltek *in vitro*.

Az orálisan adagolt koffein gyorsan, könnyen és teljesen felszívódik a gasztro-intesztinális traktusból. Plazma csúcskoncentrációját 5-90 perccel éri el éhgyomorra történő bevétellel.

III. 4 Toxikológia

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/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 mindkét hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Aspicont 500 mg/50 mg tableta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A hatóanyagok ismert hatásúak. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott. A kérelmező ehhez biowaiver kérelmet nyújtott be.

IV.2 Farmakokinetika

Az acetilszalicilsav orális alkalmazás esetén gyorsan és teljesen felszívódik a gasztro-intesztinális rendszerből. A felszívódás alatt és után az acetilszalicilsav a fő metabolitjává, szalicilsavvá alakul. Az acetilszalicilsav kb. 10-20 perc múlva, a szalicilsav pedig 0,3-2 óra múlva éri el a maximális plazmakoncentrációt.

A szalicilsav főleg máj-metabolizáció által bomlik le. A szalicilsav-kiválasztódás kinetikája dózisfüggő, mivel a metabolizmust a májenzim kapacitás korlátozza. A szalicilsav és metabolitjai főleg a vesén keresztül ürülnek.

Az orálisan adagolt koffein gyorsan, könnyen és teljesen felszívódik a gasztro-intesztinális traktusból. Plazma csúcskoncentrációját 5-90 perccel éri el éhgyomorra történő bevétellel. Preszisztémás metabolizmus emberben nincs jelen. A koffein eliminációs felezési ideje 4,1 és 5,7 óra között változik, és nagy inter- és intraindividuális variabilitást mutat. Az orálisan adagolt koffein biohasznosulása közel 100%-os.

A koffein a májban metabolizálódik, és több mint 20 metabolit formájában a vizelettel választódik ki, orális adagolást követően kevesebb, mint 2%-ban változatlan formában a vizelettel ürül.

Irodalmi adatok szerint az acetilszalicilsav és a koffein között nincs farmakokinetikai interakció.

Bioegyenértékűség

A kérelmező BCS alapú biowaiver igényt nyújtott be az Aspicont 500 mg/50 mg tablettára a az Aspirin Coffein 500 mg/50 mg Tabletten márkanevű, acetilszalicilsavat és koffeint tartalmazó referens készítményre hivatkozva bioekvivalencia útmutató guideline követelményeinek megfelelően (*Appendix III of the Guideline on Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr***):

- Mindkét készítmény azonnali hatóanyag-leadású, orális szilárd gyógyszerforma szisztémás hatással.
- A hatóanyagok mennyisége a két készítményben azonos.
- A hatóanyagok a BCS I. osztályba tartoznak (jól oldódó, jól permeálódó anyagok), kioldódásuk a tablettából bizonyítottan nagyon gyors.

- Egyik tableta sem tartalmaz olyan segédanyagot, amely az orális biohasznosulást befolyásolná.

A biowaiver kérelem a hivatkozott útmutató alapján elfogadható.

IV.3 Farmakodinámia

Az acetilszalicilsav a nem-szteroid gyulladáscsökkentők csoportjába tartozik, mely fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatással is rendelkezik. Hatását a ciklooxygenáz enzim irreverzibilis gátlása által bekövetkező prosztaglandin E₂- és prosztaglandin I₂-szintézis gátlása révén fejti ki.

Az acetilszalicilsav 0,3-1,0 g dózisban fájdalomcsillapításra és enyhébb lázas állapotok kezelésére alkalmazható.

A koffein hatásmechanizmusa (mint általában a metilxantin-származékoké) azon alapszik, hogy gátolja a foszfodiészteráz enzim működését, mely elsősorban a cAMP növekedéséhez vezet, ez utóbbi pedig fokozza a catecholaminok felszabadulását s a kialakuló sympathicus izgalmat.

Másrészt, a koffein antagonizálja az adenzin hatásait az A₁ és A₂ receptorokon keresztül, ami több szervben ugyancsak a cAMP koncentráció növekedéséhez vezet, emelve így a catecholaminok felszabadulását és a sympathicus izgalmi tüneteket.

A koffein éberséget, a fáradtságérzés csökkenését és fokozott figyelemösszpontosítást idéz elő.

A koffein-dependencia kialakulásának pontos megítélésére kevés adat áll rendelkezésünkre.

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 megalapozottsága alapján 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"> - Emésztőrendszeri károsító hatás. - Veseműködési zavarok vese-, máj-, vagy szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén. - Vérzések. - Túlérzékenységi reakciók. - Hemolízis glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiányban szenvedő betegek esetében. - Kölcsönhatás plazmafehérjékhez nagymértékben kötődő hatóanyagokkal és más, járulékos károsító hatással rendelkező hatóanyagokkal/gyógyszerekkel: metotrexát, vérárvadásgátló / vérrögoldó / vérlemezke-összetapadást gátló szerek, digoxin, húgysavürítést fokozó szerek, cukorbetegség gyógyszerei, ACE-gátlók, vizelethajtószeresek, szelektív szerotonin visszavétel gátlók, szisztémás glükokortikoidok, valproinsav, más nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek és alkohol. - Terhesség harmadik trimeszterében történő alkalmazás során előfordulhat <ul style="list-style-type: none"> - a magzatnál, - szív és tüdő érintettségű károsodás (a Botallo-vezeték korai záródásával és kisvérköri magas vérnyomással), - veseműködési zavar, az anya és gyermeke esetében egyaránt; <ul style="list-style-type: none"> - a vérzési idő meghosszabbodása, - vérlemezke-összecsapódást gátló hatás, ami még nagyon alacsony adagok bevétele után is előfordulhat, - a méhösszehúzóhatások gátlása, ami késleltetett vagy elhúzó szüléshez vezethet.
Fontos lehetséges kockázatok	Reye-szindróma.
Hiányzó információ	Nincs.

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 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.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség igazolása helyett a kérelmező BCS-alapú biowaivert kért, s ennek feltételeit igazolta. Ez által a terápiás egyenértékűség bizonyítottnak tekinthető.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány acetilszalicilsavat és koffeint fix kombinációban (500 mg és 50 mg) tartalmazó készítménye. A kért javallat: enyhe és középérső fájdalmak, mint például fejfájás, fogfájás és menstruációs fájdalom tüneti kezelése, továbbá gyulladáscsökkentő állapotok kezelése.

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 vegyületek terápiás értékét.

A bioegyenértékűség vizsgálat helyett a kérelmező biowaivert kért, melynek feltételei fennállnak, s ezzel a terápiás egyenértékűség bizonyítottnak tekinthető.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

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

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

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

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
IB.II.f.1.d A készítmény tárolási körülményeinek megváltoztatása	OGYÉI-52289-2018	igen	2018. október 4.	folyamatban	folyamatban	nem
IB.II.f.1.b.1 A készítmény felhasználhatósági időtartamának kiterjesztése a végső csomagolásban		nem				