



Publikus értékelő jelentés

Termék neve:

Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum

acetilszalicilsav

Törzskönyvi szám:

OGYI-T-1505

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bayer Hungária Kft.

Dátum: 2012. december 14.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika.....	12
III.4 Toxikológia	13
III.5 Ökotoxikológia/környezeti kockázat elemzése.....	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	14
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	14
IV.3 Farmakodinámia.....	16
IV.4 Klinikai hatásosság.....	16
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	16
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése.....	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	18
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	18
V.2 Alkalmazási előírás	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	20

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Milyen az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy halványsárga granulátum, 10 db vagy 20 db PET/Al/PE tasak dobozban.

Mit tartalmaz az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum

- A készítmény hatóanyaga 500 mg acetilszalicilsav tasakonként.
- Egyéb összetevők: mannitol, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-dihidrogén-citrát, aszkorbinsav, kóla aroma, narancs aroma, vízmentes citromsav, aszpartám.

Milyen típusú gyógyszer az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum a nem szteroid fájdalomcsillapítók, lázcsillapítók, és gyulladáscsökkentők csoportjába tartozó gyógyszer. Enyhe és középérső fájdalmak esetén alkalmazható, mint fejfájás, fogfájás, hátfájás, megfázás okozta torokfájdalom, ízületi és izomfájdalmak, továbbá lázcsillapításra, valamint a meghűlés és az influenza tüneteinek csillapítására.

Ne szedje az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátumot

- ha túlérzékeny (allergiás) az acetilszalicilsavra vagy az Aspirin Effect (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha korábban volt asztmás reakciója, amelyet szalicilátok vagy más nem szteroid fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők váltottak ki,
- ha gyomor-bélrendszeri fekélyben szenved,
- ha fokozott vérzékenységben szenved,
- ha súlyos vesekárosodásban szenved,
- ha súlyos májkárosodásban szenved,
- ha súlyos szívelégtelenségben szenved,
- ha 15 mg/hét vagy nagyobb dózisban kap metotrexát-kezelést,
- ha mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia ellen kap infúziós kezelést,
- terhességének utolsó harmadában.
- 12 éves kor alatt.

További figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével (lásd a terhességről és szoptatásról szóló figyelmeztetést is alább):.

- gyulladáscsökkentőkkel vagy reuma ellenes szerekkel szembeni túlérzékenység fennállásakor,
- véralvadásgátló készítményekkel (pl. kumarin-származékok, heparin, kivéve az alacsony dózisú heparint) történő egyidejű kezelés esetén,
- vesekárosodás vagy szív- és érrendszeri rendellenesség esetén, mivel az acetilszalicilsav tovább növelheti a vesekárosodás és akut veseelégtelenség kockázatát,
- krónikus vagy kiújuló gyomor-bélrendszeri fekélyek vagy emésztőrendszeri vérzések esetén,
- asztma, krónikus légúti megbetegedések, orrpolip előfordulásakor,
- vesekárosodás esetén,
- májkárosodás esetén,
- köszvényes megbetegedés esetén,
- súlyos glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél, 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.

Alkalmazása gyermekek és serdülők esetében

Gyermekeknek 12 éves kor alatt nem adható.

Serdülők lázas megbetegedése esetén kizárólag orvosi előírásra és csak 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 Aspirin Effect

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénákba kapható készítményeket is.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátummal történő együttes alkalmazás esetén a következő gyógyszerek hatása *fokozódik*:

- egyes véralvadásgátlók,
- más nem szteroid gyulladáscsökkentők,
- egyes vércukorszint csökkentők,
- az autoimmun és rákbetegségek kezelésére alkalmazott metotrexát,
- az epilepszia kezelésére alkalmazott valproinsav,
- a szívbetegségek kezelésére alkalmazott digoxin,
- a depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI).

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátummal történő együttes alkalmazás esetén a következő gyógyszerek hatása *csökken*:

- egyes vérnyomáscsökkentők,
- egyes vizelethajtók,
- szteroid gyulladáscsökkentők,
- a köszvény kezelésére alkalmazott egyes húgysavürítők.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A granulátumot nem szabad éhgyomorra bevenni. A granulátumot a tasakból egyenesen a nyelvre kell önteni és lenyelés előtt meg kell várni, hogy feloldódjon. Amennyiben szükséges, lehet utána folyadékot inni.

Az egyidejű alkoholfogyasztás fokozza a nyálkahártya-károsodás és gyomor-bélrendszeri vérzések kockázatát!

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum a terhesség első 6 hónapjában csak indokolt esetben, a kezelőorvossal való megbeszélés szerint alkalmazható, a terhesség utolsó 3 hónapjában pedig nem alkalmazható.

Szoptatás időszakában csak 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 gépek kezeléséhez szükséges képességekre: ilyen nem figyeltek meg.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum aszpartámot tartalmaz. Ez fenilalanin-forrás. Lebomlásakor fenilalanin képződik, ezért alkalmazása fenilketonuriában szenvedő betegek esetében ártalmas lehet.

Hogyan kell szedni az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátumot?

A granulátumot a tasakból egyenesen a nyelvre kell önteni és lenyelés előtt meg kell várni, hogy feloldódjon. Amennyiben szükséges, lehet utána folyadékot inni. A granulátumot nem szabad éhgyomorra bevenni.

Miután hatóanyaga az acetilszalicilsav, nem szabad orvosi felügyelet nélkül 3-5 napnál tovább szedni.

A készítmény ajánlott adagja: 1-2 tasak, ami 4-8 óránként ismételhető. A napi maximális adag felnőttek esetében 8 tasak.

Mi a teendő, ha az előírtnál több Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátumot vett be?

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

Mi a teendő, ha elfelejtette bevenni az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátumot?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Aspirin Effect is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A felsorolt mellékhatások az összes Aspirin termék forgalomba hozatalát követő jelentéseinek alapulnak, beleértve a rövid és hosszú távú kezelést, így a gyakorisági kategóriákba történő besorolás nem alkalmazható.

Előfordulhatnak gyomor- és bélpanaszok, pl. hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, ritkán gyomor-bélrendszeri gyulladás.

Az Aspirin Effect fokozhatja a vérzékenység kockázatát, amely jelentkezhet operációval kapcsolatos vérzékenység, vérömleny, orrvérzés, vizelet-kiválasztó rendszeri vérzés, fogínyvérzés formájában. Ritka-nagyon ritka esetben megfigyeltek súlyos vérzést, gyomor-bélrendszeri vérzést, fekélyt, átfürödést, koponyaűri vérzést. A gyomor-bélrendszeri vérzés tünetei lehetnek a vérhányás és a szuokszéklek. Koponyaűri vérzést különösen olyan betegeknek figyeltek meg, akik kezeletlen magas vérnyomásban szenvednek, illetve egyszerre alkalmazott véralvadástgátlót szednek. A hosszútávon fennálló vérzés vérszegénységet okozhat.

Kialakulhatnak túlérzékenységi reakciók, pl. asztmás roham, bőrkiütések, csalánkiütés, ödéma, viszketés, orrdugulás, orrfolyás, szívvel és légző rendszerrel kapcsolatos rendellenességek, valamint nagyon súlyos esetben az egész szervezetre kiterjedő túlérzékenységi reakció (anafilaxiás sokk).

Nagyon ritkán előfordulhat átmeneti májkárosodás.

Jelentettek még szédülést és fülcsengést, amelyek a túladagolás tünetei is lehetnek.

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

Jelentettek vesekárosodást és akut veseelégtelenséget.

Hogyan kell az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátumot tárolni?

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, legfeljebb 25°C-on tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2012. október 29-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése és I. melléklet II. rész 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: 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 5. § (2) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Bayer Hungária Kft.

A készítmény hatóanyaga az acetilszalicilsav, mely láz- és fájdalomcsillapításra régóta alkalmazott vegyület.

A készítmény javallatai: enyhe és középérső fájdalmak, (mint pl. fejfájás, fogfájás, hátfájás, megfázás okozta torokfájdalom, ízületi fájdalmak és menstruációs fájdalom) valamint lázas, meghűléses, gyulladásos állapotok kezelésére, illetve megfázás vagy influenza esetén a fájdalom és láz tünetek enyhítésére.

Az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

A forgalomba hozatali engedély közvetlen joghatással bíró közösségi jogszabály: *a Bizottság 2008. november 24-i 1234/2008/EK rendelete az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó feltételek módosításainak vizsgálatáról* 24a cikk és 1. melléklet 2. pont alapján (nemzeti eljárás, forgalomba hozatali engedély kiterjesztése, új gyógyszerforma hozzáadása) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának eredeti készítménye, amelyhez új gyógyszerformát adott „családbővítésként” (*line extension*): az Aspirin 500 mg tabletta (OGYI-T-1505/02-03; 07), amely Magyarországon 1990-ben került engedélyezésre.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A gyógyszerkészítmény a korábban forgalomba hozatalra engedélyezett Aspirin 500 mg tabletta (családbővítése” más gyógyszerformával.

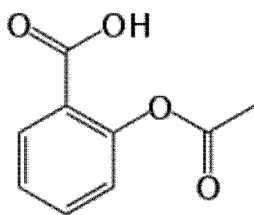
II.2 Hatóanyag

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)benzoesav

Szerkezet:



Az acetilszalicilsav fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vagy szintelen kristály. Etanolban bőségesen, vízben kevésbé oldódik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Hatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék és újravizsgálati idő vonatkozásában.

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 termékgyártó.

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

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény fehér vagy halványsárga granulátum

A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják. A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: mannit, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-dihidrogén-citrát, aszkorbinsav, kóla aroma, narancs aroma, vízmentes citromsav, aszpartám.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek illetve a gyártó által bevezetett minőségi követelményeknek.

A terméknek a fertőző szivacsos agyvelőbetegséget (TSE) átvivő anyagtól való mentessége — összhangban az 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

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

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

A gyógyszerkészítmény csomagolása: PET/Al/PE tasak dobozban. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum gyógyszerkészítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A nem-klinikai összefoglaló az acetilszalicilsavval kapcsolatos jelenlegi információt összegzi, a vonatkozó, publikált tudományos irodalom áttekintésével.

Az acetilszalicilsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő állította össze. Az összefoglaló több mint 200 cikket értékel.

Az alkalmazási előírás megfelelően tükrözi a nem-klinikai adatokat.

III.2 Farmakológia

A szalicilátok csoportjába tartozó acetilszalicilsav (ASA) farmakológiailag a nem szteroid fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők csoportjába tartozik. A láz- és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatása mellett a vérlemezke-aggregációt is irreverzibilisen gátolja kis dózisban.

III.3 Farmakokinetika

Patkányokban a szisztémás keringésben az acetilszalicilsav csak nagyon rövid ideig van jelen egy 200mg/kg-os dózist alkalmazó vizsgálat szerint, és az alkalmazást követően egy óra múlva már nem volt mérhető az ASA plazmakoncentrációja. ASA alkalmazása után a szalicilsav eliminációja a plazmából szinte ugyanolyan mértékű, mint 200mg/kg szalicilsav (SA) alkalmazása után, melyből az következik, hogy az ASA-szalicilsav átalakulás rendkívül gyors.

Egy közlemény arról számol be, hogy amikor 3 kutyának 400mg/kg dózisban adtak ASA-t, az alkalmazást követő két órán belül kialakult a 24 µg/ml-es maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és 8 óra után már az ASA plazmaszintje kevesebb, mint 1 µg/ml volt.

Szalicilsav esetén a C_{max} 458 µg/ml-nek bizonyult 4 óra után, és 36 µg/ml-es érték volt mérhető még 32 órával az alkalmazás után is.

In vitro, heparinizált kutya-vérben az ASA nagyon gyorsan, átlagosan 15-20 perces felezési idővel hidrolizált. Humán vérben ez az érték 40 percnél bizonyult.

III.4 Toxikológia

Nagy dózis alkalmazásakor kimutattak vesekárosodást állatkísérletekben, de más szerveket érintő károsodást nem. Az acetilszalicilsavat körültekintően tanulmányozták *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban, de nem találtak bizonyítékot mutagén, vagy rákkeltő hatásra az elvégzett vizsgálatok alapján.

A szalicilátok teratogén hatást mutattak számos állatkísérletben több fajon is. Megfigyeltek implantációs zavarokat, embriotoxikus és fötotoxikus hatásokat, valamint tanulási nehézségeket az utódnál prenatális expozíciót követően.

III.5 Ökotoxikológia/ környezeti kockázat elemzése

A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, a forgalomba hozatali engedéllyel nem növekszik a környezetre gyakorolt lehetséges kockázat.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány „gyógyszercsalád-családbővítési” kérelem, amely a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban diszpergálódó granulátum készítmény forgalomba hozatali engedély kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő készítette. Összesen 86 cikk anyagát dolgozta fel az 1970-es évektől 2009-ig.

Az engedélyezendő készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehet tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az acetilszalicilsav orális alkalmazás esetén gyorsan és teljesen felszívódik a gastrointestinalis 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 dóziszfüggő, mivel a metabolizmust a májenzim kapacitás korlátozza. A szalicilsav és metabolitjai főleg a vesén keresztül ürülnek.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező 3 bioegyenértékűségi vizsgálatot végzett el, melyek összefoglalása a következő táblázatban látható:

A vizsgálat azonosítója	A vizsgálat célkitűzése	A vizsgálat leírása
PH-28658	500 mg granulátum relatív biohasznosulásának meghatározása az 500 mg-os Aspirin tablettához viszonyítva, egyszeri adagolás	Randomizált, nyílt, 3-utas keresztezett vizsgálat 17 egészséges önkéntes bevonásával; plazma ASA- és szalicilsav-szint, valamint a vizeletbe kiválasztódott teljes szalicilsav-mennyiség meghatározása, HPLC-módszerrel mérve
PH-31110	2x500 mg granulátum relatív biohasznosulásának meghatározása a 2x500 mg-os pezsgőtablettákéhoz viszonyítva, egyszeri adagolás	Randomizált, nyílt, keresztezett vizsgálat 12 egészséges férfi önkéntes bevonásával; plazma ASA- és szalicilsav-szint, valamint a vizeletbe kiválasztódott teljes szalicilsav-mennyiség meghatározása
PH-32192	500 mg granulátum relatív biohasznosulásának meghatározása víz bevitelével vagy a nélkül (180 ml csapvíz), egyszeri adagolás	Randomizált, nyílt, keresztezett vizsgálat 24 egészséges önkéntes bevonásával; plazma ASA- és szalicilsav-szint, valamint a vizeletbe kiválasztódott teljes szalicilsav-mennyiség meghatározása

Az eredmények részletes bemutatása:

PH-28658:

Farmakokinetikai paraméter	500 mg száraz granulátum	500 mg tablettá	500 mg száraz granulátum	500 mg tablettá
Mért vegyület	ASA	ASA	SA	SA
AUC _{0-∞} [mg*h/L]	5,0 ± 1,2	4,3 ± 1,5	106 ± 1,3	107 ± 1,3
AUC _{norm} [kg*h/L]	0,8 ± 1,2	0,7 ± 1,5	22 ± 1,3	22 ± 1,3
C _{max} [mg/L]	5,3 ± 1,3	3,6 ± 1,9	22 ± 1,2	22 ± 1,3
C _{max, norm} [kg/L]*	0,9 ± 1,2	0,6 ± 1,9	4,5 ± 1,2	4,2 ± 1,2
t _{1/2} [h]	0,4 ± 1,2	0,5 ± 1,7	2,1 ± 1,2	2,1 ± 1,2
t _{max} [h]*	0,3 0,3 – 1,0	0,5 0,3 – 2,0	1,5 0,8 – 2,0	2,0 0,8 – 3,0

*medián

Mint az várható, a granulátum esetén a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) magasabb, mint tablettá esetén ASA-t tekintve, de az aktív metabolit, SA esetén ez a különbség már kiegyenlített.

Az összes felszívódott ASA-t és SA-t tekintve (AUC) nincs szignifikáns különbség a két gyógyszerforma között.

PH-31110:

Farmakokinetikai paraméter	2x500 mg száraz granulátum	2x500 mg pezsgőtablettá	2x500 mg száraz granulátum	2x500 mg pezsgőtablettá
Mért vegyület	ASA	ASA	SA	SA
AUC _{0-∞} [mg*h/L]	9,4 ± 1,3	9,7 ± 1,2	262 ± 1,3	259 ± 1,2
AUC _{norm} [kg*h/L]	0,8 ± 1,2	0,8 ± 1,2	29 ± 1,2	29 ± 1,2
C _{max} [mg/L]	9,6 ± 1,3	17,2 ± 1,3	41 ± 1,2	47 ± 1,1
C _{max, norm} [kg/L]*	0,8 ± 1,2	1,5 ± 1,3	4,6 ± 1,1	5,3 ± 1,1
t _{1/2} [h]	0,4 ± 1,4	0,3 ± 1,1	2,9 ± 1,3	2,7 ± 1,2
t _{max} [h]*	0,4 0,2 – 0,7	0,3 0,2 – 0,5	1,5 0,7 – 3,0	0,8 0,3 – 1,0

*medián

Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a száraz granulátum esetén megfigyelt maximális plazmakoncentráció mindkét vegyület esetén jelentősen kisebb, mint a pezsgőtablettá esetén és a maximális plazmakoncentráció kialakulásához szükséges idő (t_{max}) pedig nagyobb, azonban az összes felszívódott hatóanyag-mennyiség tekintetében a két gyógyszerforma ekvivalens (AUC).

PH-32192:

Farmakokinetikai paraméter	Granulátum víz nélkül		Granulátum vízzel	
Mért vegyület	ASA	SA	ASA	SA
AUC_{0-∞} [mg*h/L]	5,1 ± 1,2	108 ± 1,3	4,8 ± 1,2	111 ± 1,3
AUC_{norm} [kg*h/L]	0,8 ± 1,2	23 ± 1,3	0,8 ± 1,2	23 ± 1,3
C_{max} [mg/L]	4,0 ± 1,5	22 ± 1,2	4,7 ± 1,4	22 ± 1,2
C_{max, norm} [kg/L]*	0,6 ± 1,4	4,5 ± 1,2	0,8 ± 1,3	4,6 ± 1,2
t_{1/2} [h]	0,4 ± 1,3	2,2 ± 1,2	0,4 ± 1,3	2,2 ± 1,2
t_{max} [h]*	0,7 0,2 – 1,5	1,5 0,8 – 3,0	0,5 0,3 – 2,0	1,5 1,5 – 3,0

Az adatok mind az ASA, mind a SA tekintetében a víz nélküli és vízzel való bevétel esetén is hasonlóak.

A különböző gyógyszerformák összehasonlításakor megállapítható, hogy az ASA és SA tekintetében is megfelelő biohasznosulás mérhető. Az ASA erős first-pass metabolizmusa miatt a vizsgálatok kiértékelésekor az aktív metabolitot, a SA-t vette a kérelmező figyelembe, mint a biohasznosulás fontos indikátorát. A különböző vizsgált orális gyógyszerformák esetén megfigyelt kisebb farmakokinetikai különbségek nem befolyásolják a jelen készítmény láz- és fájdalomcsillapító hatását, a készítmény a vizsgálatok során biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult.

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.

IV.4 Klinikai hatékonyság

A kérelmezett indikáció megfelel a többi, már forgalomban lévő Aspirin-készítmény indikációjának.

A készítmény hatékonyságát a jóváhagyott indikációban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A klinikai biztonságosság tekintetében a benyújtott összefoglaló megfelelő, az elvégzett kinetikai vizsgálatok során sem jelentkezett súlyos mellékhatás. A készítmény biztonságos alkalmazását publikált és posztmarketing adatok egyaránt alátámasztják.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány családbővítési kérelem és a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

Az Aspirin Effect 500 mg szájban oldódó granulátum készítmény forgalomba hozatali engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

Az Aspirin 500 mg szájban diszpergálódó granulátum (hatóanyaga a szalicilátok közé tartozó acetilszalicilsav, farmakológiailag a nem szteroid fájdalomcsillapítók, lázcsillapítók és gyulladáscsökkentők csoportjának tagja) beadványa a Magyarországon 1990-ben engedélyezett Aspirin 500 mg tabletta (Bayer Hungária Kft.) más gyógyszerformával történő gyógyszer család-bővítése.

A kért javallat: enyhe és középérső fájdalmak, (mint pl. fejfájás, fogfájás, hátfájás, megfázás okozta torokfájdalom, ízületi fájdalmak és menstruációs fájdalom) valamint lázas, meghűléses, gyulladásos állapotok kezelésére, illetve megfázás vagy influenza esetén a fájdalom és láz tünetek enyhítésére.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A (hatóanyagra) vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A (jelen készítmény) a bioegyenértékűségét az Aspirin tablettával a Kérelmező bizonyította. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A Kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a követelményeknek. A Kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató: EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szükséges, mert a szóban forgó beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert. Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A kérelmező 3 éves PSUR ciklust javasolt, a Data Lock Point megjelölésével, figyelembe véve a (hatóanyagnak) a Gyógyszerhatósági vezetők szinkronizációs listáján szereplő „nemzetközi születésnapját” is.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás gyógyszerészeti szempontból megfelelő.

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: