



## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Aziwill**

**250 mg és 500 mg filmtabletta**

**(azitromicin)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

**Jubilant Pharmaceuticals nv**

**Kelt: 2013. október 8.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	9
I. Bevezetés .....	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	11
II.2 Hatóanyag.....	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	
IV.2.1 Irodalmi adatok .....	16
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	16
IV.3 Farmakodinámia .....	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	17
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**

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta gyógyszerkészítményekre 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 Jubilant Pharmaceuticals nv, Belgium.

A készítmény hatóanyaga az azitromicin, filmtablettaként 250 mg, illetve 500 mg (azitromicin-dihidrát formájában).

Egyéb összetevők:

- tablettamag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, hipromellóz (E 464), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E 470b), hidegen duzzadó kukoricakeményítő, nátrium-lauril-szulfát;
- filmbevonat: hipromellóz (E 464), laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E 171), triacetin.

Az

- Aziwill 250 mg filmtabletta fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, egyik oldalán sima, másik oldalán „AZ” és „250” mélynyomású jelzéssel ellátott;
- Aziwill 500 mg filmtabletta fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, egyik felületén sima, másik felületén bemetszéssel ellátott filmbevonatú tabletták, melynek egyik oldalán „AZ”, a másik oldalán „500” mélynyomású jelzés található. Ez a tabletták egyenlő adagokra osztható.

A filmtabletták PVC/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

Az Aziwill filmtabletta fertőző betegségek kezelésére szolgáló antibiotikum. Bizonyos baktériumok ellen hat, de nem hatásos az összes baktériummal szemben, vagy azokban a fertőzésekben, melyeket gombák okoznak.

Gátolja a baktériumok fehérjésintézisét, ezáltal megakadályozza a baktériumok növekedését és szaporodását.

Az Aziwill filmtabletta az alábbi betegségek kezelésére javasolt:

- felső légúti és szájüregi fertőzések: mandulagyulladás, torokgyulladás, orrmelléküreggyulladás (pl. arcüreg-, homloküreg-gyulladás), középfülgyulladás.
- alsó légúti fertőzések: hörgőgyulladás, tüdőgyulladás.
- Bőr- és lágyrész-fertőzések: szőrtüszőgyulladás, a bőr mélyebb rétegeinek gyulladása (cellulitisz), eritéma migránsz (a Lyme-kór első stádiuma), orbánc, ótvar (impetigo) és másodlagos gennyes bőrgyulladás.
- a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szexuális érintkezéssel átvihető megbetegedések: szövődménymentes húgycsőgyulladás/méhnyakgyulladás.

## **Tudnivalók az Aziwill filmtabletta szedése előtt**

*Ne szedje a Aziwill filmtablettát, aki allergiás az azitromicinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére, illetve egyéb úgynevezett makrolid típusú (pl. eritromicin) vagy ketolid típusú antibiotikumra.*

### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

Az Aziwill filmtabletta szedése előtt tájékoztassa a kezelőorvosát,

- akinek korábban már volt súlyos allergiás reakció által kiváltott arc- és torok-duzzanata, esetleg légzési nehézségei,
- akinek súlyos veseproblémája van, mert ilyenkor az: orvos megváltozathatja a gyógyszer adagolását,
- aki súlyos májbetegségben szenved, mert szükségessé válhat az orvosa számára a májfunkció ellenőrzése vagy a kezelés megszakítása,
- aki ergot-származékot, pl. ergotamint kap (ami migrén kezelésére szolgál), mivel ezek a gyógyszerek nem adhatók együtt azitromicinnel,
- akinél egy másik fertőzés tünetei alakulnak ki,
- akinek diagnosztizált ideggyógyászati (agyi vagy idegrendszeri) betegsége van,
- akinek mentális, érzelmi (emocionális) vagy viselkedési zavarai vannak,
- aki bizonyos típusú izomgyengeségben szenved, amit miaszténia grávisznak neveznek.

Mivel az azitromicin megnövelheti a szívritmuszavar kockázatát, az is tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert, aki az alábbi betegségek valamelyikével küzd:

- diagnosztizált szívbetegsége van (az EKG-n úgynevezett QT szakasz megnyúlás),
- diagnosztizált lassú vagy szabálytalan szívverése vagy szívelégtelensége van,
- túlságosan alacsony a vérben a kálium vagy a magnézium szintje,
- egyéb olyan gyógyszereket szed, amelyek bizonyos kóros EKG elváltozásokat okoznak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Aziwill filmtabletta” című részt).

Aki a kezelés alatt vagy után hasmenést észlel, erről azonnal tájékoztassa orvosát. Ne szedjen semmilyen gyógyszert a hasmenés kezelésére anélkül, hogy először kezelőorvosával egyeztetne.

### *Egyéb gyógyszerek és az Aziwill filmtabletta*

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

- antacidumok (gyomorsavcsökkentő gyógyszerek), ugyanis az Aziwill filmtablettát az antacidum előtt legalább 1 órával vagy utána 2 órával kell bevenni,
- digoxin (szívelégtelenség kezelése), mert a digoxin vérszintje az Aziwill hatására emelkedhet,
- zidovudin (HIV fertőzés kezelése), mert a zidovudin vérszintje nőhet,
- ergot-alkaloidok (migrén kezelése), mert úgynevezett ergotizmus léphet fel (potenciálisan súlyos tünetegyüttes, mely a végtagok zsibbadásával, izomgörcssel, fejfájással, görcsökkel, hasi és mellkasi fájdalommal jár),
- alfentanil (altatásra) vagy aszemizol (szénanátha kezelésére), mert az azitromicinnel való együttes alkalmazás növelheti e szerek hatását,

- ciszaprid (gyomorbántalmak kezelése), mert a két gyógyszer együttes alkalmazása szívrendellenességeket okozhat,
- kumarin-típusú antikoagulánsok, pl. warfarin (véralvadásgátló gyógyszer), mert megnövekedhet a vérzések veszélye,
- ciklosporin (szervátültetés esetén a kilökődés gátlására adják), mert orvosának rendszeresen ellenőriznie kell a ciklosporin vérszintjét,
- nelfinavir (HIV fertőzés kezelésére), mert együtt adásakor ugyan nincs szükség az adagolás módosítására, de az Aziwill filmtabletta ismert mellékhatásait figyelemmel kell kísérni,
- rifabutin (HIV fertőzés kezelése és bakteriális fertőzések, beleértve a tuberkulózis [TBC] kezelése), mert a rifabutin és az azitromicin vérszintje is változhat, előfordulhat fehérvérsejtszám-csökkenés,
- terfenadin, asztemizol (allergia kezelésére), mert hatásuk fokozódhat,
- teofillin (asztma és más tüdőbetegség kezelése), mert a teofillin hatása is fokozódhat.

Az Aziwill filmtabletta bevehető étellel vagy a nélkül is.

### *Terhesség és szoptatás*

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ugyanis ez a gyógyszer kizárólag akkor alkalmazható terhességben, ha egyértelműen szükséges. Ami a szoptatást illeti, a rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adat szerint az azitromicin kiválasztódik az anyatejbe. Ezért az azitromicin csak akkor adható szoptató anyának, ha feltétlenül szükséges. A kezelés ideje alatt, majd a kezelés befejezését követő két napig a tejet javasolt kiönteni. Ezt követően a szoptatást újra lehet kezdeni.

### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

Nincs bizonyíték arra, hogy az azitromicin befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ilyen tevékenységek végzésekor figyelembe kell venni, hogy mellékhatásként szédülés és görcsroham fordulhat elő.

### *Az Aziwill filmtabletta laktózt tartalmaz*

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy tejcukorra érzékeny, erről tájékoztassa orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **Hogyan kell szedni az Aziwill filmtablettát**

Az Aziwill filmtablettát naponta egyszer kell bevenni. Bevehető étellel vagy a nélkül. Az 500 mg-os filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

*A készítmény ajánlott adagja felnőttek, időskorúak, valamint 45 kg-ot meghaladó testtömegű gyermekek és serdülőkorúak részére:*

- *alsó-, és felső légúti, valamint a bőr- és lágyrészfertőzések esetén:* (kivétel a Lyme-kór első stádiuma és az eritéma migránsz): a teljes adag 1500 mg: 500 mg/nap (azaz naponta egyszer 1 db 500 mg-os tablettát) három napon át. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy a tel-

jes, 1500 mg-os adagot 5 napra osztja el, ebben az esetben 500 mg-ot kell bevenni az első napon, majd 250 mg-ot a másodiktól az ötödik napig (1 db 250 mg-os tablettát naponta egyszer);

- *eritéma migránsz kezelése*: a teljes adag 3000 mg: az első napon 1000 mg (2 db 500 mg-os tablettát), majd a 2-5. napon 500 mg (1 db 500 mg-os tablettát) naponta egyszer;
- *a szexuális érintkezéssel átvihető szövődménymentes húgycsőgyulladás/méhnyak-gyulladás* kezelésére egy alkalommal 1000 mg (2 db 500 mg-os tablettát) beadása szükséges.

Az Aziwill filmtabletta szedése *nem javasolt 45 kg testtömeg alatti gyermekeknek és serdülőknek!* Nekik az azitromicin szuszpenzió formában adható.

Alkalmazása vese- illetve májbetegségben szenvedő betegeknél

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben vese- illetve májbetegségben szenved, mert ilyen esetben orvosa megváltoztathatja a gyógyszer adagolását.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Aziwill filmtablettát vett be*

Ha többet vett be a gyógyszerből, mint az előírt adag, vagy véletlenül gyermek vette be, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A túladagolás tünetei lehetnek: átmeneti hallásvesztés, erős hányinger, hányás és hasmenés. Ilyen esetekben tüneti kezelést alkalmaznak.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Aziwill filmtablettát*

Az elfelejtett, kihagyott adagot a lehető leghamarabb pótolni kell, a további adagokat ezt követően 24 óránként kell bevenni. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

## **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így az Aziwill filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Aziwill filmtabletta szedését és azonnal forduljon orvoshoz, aki a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési vagy nyelési nehézség, bőrkiütés, ami a viszkető bőrkiütéstől egészen a bőr hólyagosodásáig bármilyen formában előfordulhat, vagy az ajkak, a szem, az orr, a szájüreg és a nemi szervek kifelévesztése. Ezek a tünetek súlyos allergiás reakció, angioödéma vagy anafilaxiás reakció jelei lehetnek;
- súlyos, elhúzódó hasmenés, főleg, ha véres vagy nyákos a széklet. Ezek a tünetek az álhártyás vastagbélgyulladás (pszeudomembranozus kolitisz) jelei lehetnek;
- láz, vörös bőrkiütés, a bőr hólyagosodása vagy hámlása, ízületi fájdalom, a szem duzzanata. Ezek a tünetek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek, mint például a Stevens-Johnson szindróma vagy a toxikus epidermális nekrolízis.

A további mellékhatások legtöbbje enyhe vagy mérsékelt, és a gyógyszer adagolásának abbahagyása után megszűnik:

- nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy beteget érint): hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, haspuffadás;
- gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)
  - étvágytalanság
  - szédülés, fejfájás, fonákérzés, ízérzési zavar
  - látás romlása
  - sükettség
  - hányás, emésztési zavar
  - bőrkiütés, viszketés
  - ízületi fájdalom
  - kimerültség
  - fehérvérsejtszám-változás, a vér bikarbonát-szintjének csökkenése (laboratóriumi vizsgálattal állapítható meg.)
- nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érint):
  - gombás fertőzések (kandidiázis, szájpenész), hüvelyi fertőzés. Mint minden antibiotikum, így az Aziwill filmtabletta alkalmazása esetén is fennáll a felülfertőzések (pl. gombás fertőzések) kialakulásának lehetősége.
  - fehérvérsejtszám csökkenés
  - a bőr alatti szövetek duzzanata, főként az arcon, a torokban (angioödéma): ezek allergia (túlérzékenység) tünetei
  - idegesség
  - érzéscsökkenés, a tapintóérzés zavara
  - aluszékonyság, álmatlanság
  - halláscsökkenés, fülszűrés
  - szívdobogásérzés
  - gyomorhurut, székrekedés
  - májgyulladás
  - hólyagos bőrkiütéssel járó súlyos bőrreakció (Stevens-Johnson szindróma), fényérzékenységi reakció, csalánkiütés
  - mellkasi fájdalom, ödéma, rossz közérzet, gyengeség
  - a vér egyes laboratóriumi értékeinek változása (májenzimek (GOT, GPT) értékeinek emelkedése, bilirubin-, karbamid- és kreatininszint emelkedés a vérben, kóros káliumszint);
- ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érint):
  - nyugtalanság
  - forgó jellegű szédülés
  - kóros májműködés
  - allergiás reakciók;
- nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
  - álhártyás vastagbélgyulladás (pszeudomembranozus kolitisz)
  - vérlemezkeszám csökkenés (trombocitopénia), vörösvérsejtek szétesésével járó vérszegénység (hemolitikus anémia)
  - súlyos túlérzékenységi reakció (anafilaxiás reakció)
  - agresszivitás, szorongás

- ájulás, görcsroham, hiperaktivitás, a szaglás és ízézés elvesztése, szaglászavar, izomgyengeség (miaszténia grávisz)
- szabálytalan szívverés, szívritmuszavarok, szapora szívverés
- alacsony vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- a nyelv elszíneződése
- májelégtelenség (amely ritkán halálhoz vezet), gyors lefolyású májgyulladás, májsejtelhalás, epepangás miatt kialakuló sárgaság
- súlyos, allergiás bőrreakciók: hólyagos bőrelváltozás lemezes hámlással (toxikus epidermális nekrolízis), foltos, vörös, a bőrből kiemelkedő bőrelváltozások (eritéma multiforme);
- heveny veseelégtelenség, vesegyulladás (intersticiális nefritisz)
- a szív ingerületvezetési zavaraira utaló jelek (QT szakasz megnyúlása az EKG-n).

### **Hogyan kell az Aziwill filmtablettát tárolni?**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!



## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. június 26-án 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 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. 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 7. § (6) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be (nemzeti eljárás, generikus beadvány).

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Jubilant Pharmaceuticals nv, Belgium.

Az Aziwill 500 mg filmtablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer AB), mely Magyarországon a Sumamed 500 mg filmtabletta néven 1999 óta forgalomban levő készítménynek felel meg. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye az Aziwill 250 mg filmtablettára is kiterjeszhető.

A készítmény hatóanyaga az azitromicin.

Az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta javallatai: felső légúti és szájüregi fertőzések, alsó légúti fertőzések, bőr- és lágyrészfertőzések, valamint a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szexuális érintkezéssel átvihető megbetegedések, mint a szövődménymentes húgycsőgyulladás és méhnyak-gyulladás.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

Az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletták azitromicin-dihidrátot tartalmaznak hatóanyagként.

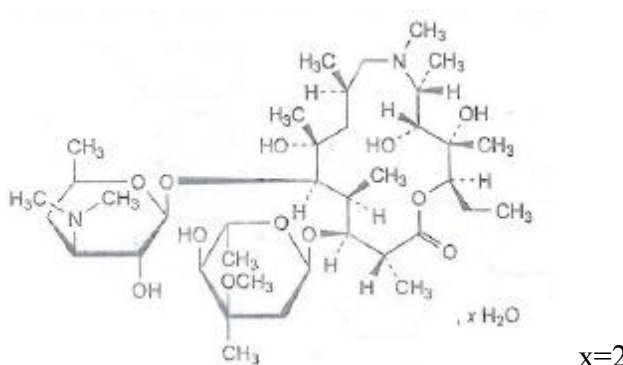
A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény a Zithromax (Pfizer) 500 mg filmtabletta volt, ami megfelel a Magyarországon forgalmazott Sumamed 500 mg filmtablettának.

### II.2 Hatóanyag

Nemzetközi szabadnév (INN): azithromycin dihydrate

Kémiai név: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(3-*C*-Metil-3-*O*-metil-2,6-didezoxi- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopiranozil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[3-(dimetilamino)-3,4,6-tridezoxi- $\beta$ -*D*-xilo-hexopiranozil]oxi]-1-oxa-6-azaciklopentadekán-15-on dihidrát

Szerkezet:



Az azitromicin-dihidrát fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, vízmentes etanolban és diklórmetánban bőségesen oldódik. A molekula több kiralitás-centrumot tartalmaz. A molekula megfelelő konfigurációját a hatóanyaggyártó a fajlagos optikai forgatás mérésével ellenőrzi.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur).

Az azitromicin-dihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Ph. Eur. Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, amely tanúsítja, hogy a hatóanyagra vonatkozó egyedi gyógyszerkönyvi cikkely - a mellékelt gázkromatográfiás oldószer-maradék vizsgálattal kiegészítve - alkalmas a hatóanyag tisztaságának ellenőrzésére.

A cikkely a következő vizsgálatokat írja elő: küllem, azonosság infravörös spektroszkópiával, oldatszín és -tisztaság, pH, fajlagos optikai forgatás, rokon szennyezők és hatóanyagtartalom folyadékromatográfiával, nehézfémek, víztartalom, szulfáthamu.

Az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte a hatóanyag gyártására és jellemzésére vonatkozó adatokat.

A minőségi követelmények megfelelnek a Ph. Eur. *Gyógyszeranyagok* általános cikkelyének. A rögzített határértékeket a hatóanyaggyártó megfelelően indokolta, gyártási tételek adataival alátámasztotta. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is.

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

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

Ezeket a vizsgálatokat a termékgyártó a termék szempontjából fontos részecskeméret-eloszlás meghatározásával egészítette ki.

A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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

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

### **II.3 Gyógyszerkészítmény**

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a Zithromax 250 és 500 mg filmtablettákhoz 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 eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza:

- tablettamag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, nátrium-lauril-szulfát;
- filmbevonat: hipromellóz, laktóz-monohidrát, titán-dioxid, triacetin.

A készítmény külseje:

- 250 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, egyik oldalán „AZ” illetve „250” jelöléssel ellátott;

- 500 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, egyik oldalán bemetszéssel és „AZ” illetve „500” jelöléssel ellátott. Ez a filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek, kivéve a filmbevonatot, amelyre a gyártó saját minőségi követelményt határozott meg. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

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

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tétel analitikai bizonylatát mellékelték.

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

A filmtabletták fehér, átlátszatlan PVC/PVdC//Al buborékcsomagolásban kerülnek forgalomba.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns iránymutatásoknak megfelelően végezték. A vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A stabilitási adatok alátámasztják a 4 éves lejárati időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

Az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A kérelem jogalapja generikus, forgalomban lévő gyógyszerkészítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik.

Az azitromicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem volt szükség. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### **III.2 Farmakológia**

Az azitromicin makrolid antibiotikum. Hatásmechanizmusa a baktériumok fehérjeszintézisének gátlásán alapszik. Az azitromicin kötődik a riboszómák 50S alegységéhez, és így meggátolja a peptidláncok transzlokációját.

#### **III.3 Farmakokinetika**

*Per os* alkalmazás után az azitromicin biohasznosulása megközelítőleg 37%. A szájon át adott azitromicin a test nagy részében eloszlik. A farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a szövetekben az azitromicin szintje jelentősen nagyobb, mint a plazmában, mely azt jelzi, hogy az azitromicin erősebben kötődik a szövetekhez. Az intravénásan alkalmazott azitromicin adagjának mintegy 12%-a változatlan formában ürül a vizelettel 3 napos időtartam alatt, nagy része az első 24 óra során. Az azitromicin metabolitjainak nincs mikrobiológiai aktivitása.

#### **III.4 Toxikológia**

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

#### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

### **III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése**

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

Az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

Az Aziwill 250 mg és 500 mg filmtabletta azitromicinre érzékeny kórokozók által okozott fertőzések kezelésére javallt.

A beadvány alapja: hivatkozó, generikus, forgalomban lévő készítménnyel való bioegyenértékűség igazolása.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

Az azitromicin orális alkalmazást követően a plazma csúcskoncentrációját a bevételt követő 2–3 óra elteltével éri el. Az egyszeri, 500 mg-os dózis alkalmazását követően megfigyelt átlagos csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) kb. 0,4 mikrogramm/ml. Az ajánlott adag alkalmazásával sem a plazmában, sem a szérumban nem történik akkumuláció. A szövetekben, ahol a szérum-, illetve plazmaszinteknél sokkal magasabb a koncentráció, az azitromicin akkumulálódik. A célszövetekben (pl. tüdő, tonsilla és prostata) mért koncentráció egyetlen 500 mg-os adag alkalmazását követően meghaladta a valószínű kórokozók  $MIC_{90}$  értékét.

#### IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétkarú keresztezett bioekvivalencia vizsgálatot nyújtott be a kérelmező. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a Teszt (Aziwill filmtabletta), illetve a Referens (Zithromax filmtabletta, Pfizer) 500 mg-os hatáserősségű készítményéből. Megfelelő időpontokban mintákat vértettek. A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS-eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP követelményeknek

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a teszt- és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek:  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,
- másodlagos paraméterek:  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ ,  $k_{el}$ .

A  $t_{max}$  kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és a referens készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az  $AUC_t$  és a  $C_{max}$  konfidencia intervallumai a kiindulási skálán a 80,00 -125,00% intervallumba estek.

Az eredményeket a következő táblázat mutatja be.



<b>Farmakokinetikai paraméter</b>	<b>Arány T/R</b>	<b>Konfidencia-intervallum</b>
AUC <sub>t</sub>	105,53%	98,0% - 113,6%
C <sub>max</sub>	102,12%	92,9% - 112,4%

*A vizsgálati eredmények kiterjesztése más hatáserősségre*

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 250 mg azitromicint tartalmazó Aziwill filmtablettára is kiterjeszhető volt, mert a kérelmező igazolta, hogy a bioegyenértékűségi vizsgálat során használt 500 mg hatáserősségű tablettával összevetve az összetétel dózisarányos és a kioldódások hasonlóak.

### **IV.3 Farmakodinámia**

A tabletta hatóanyagának hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

### **IV.4 Klinikai hatásosság**

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

### **IV.5 Klinikai biztonságosság**

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

### **IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése**

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Aziwill 500 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Zithromax 500 mg filmtablettával (Pfizer) a kérelmező bizonyította. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 250 mg azitromicint tartalmazó Aziwill filmtablettára is kiterjeszhető volt, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány az azitromicin generikus készítményének két hatáserősségére vonatkozik. A kért javallat: felső légúti és szájüregi fertőzések, alsó légúti fertőzések, bőr- és lágyrészfertőzések, valamint a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szexuális érintkezéssel átvihető megbetegedések, mint a szövődmenymentes húgycsőgyulladás és méhnyak-gyulladás.

Az Aziwill 500 mg filmtablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer AB), mely Magyarországon a Sumamed 500 mg filmtabletta néven 1999 óta forgalomban levő készítménynek felel meg. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye az Aziwill 250 mg filmtablettára is kiterjeszhető.

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

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 által bemutatott farmakovigilancia-rendszer leírása megfelel a követelményeknek. 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 generikus beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag-tartalmú gyógyszer helyettesítésekor kerül sor. 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 PSUR-ciklus 3 éves, a hatóanyagra vonatkozó „EU harmonizált születésnap” (EU Harmonised Birthday) figyelembe vételével.

### *Osztályozás*

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **V.2 Alkalmazási előírás**

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

## **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 OGYI/	A terméki- nformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
A forgalomba hozatali engedély jogosultságának <i>átruházása</i> , új: Jubilant Pharmaceuticals nv., Belgium	27417-4/2013	igen	2013. július 10.	2013. augusztus 6.	engedélyezve	nem
Új farmakovigilancia-rendszer	27417-4/2013	nem	2013. július 10.	2013. augusztus 6.	engedélyezve	nem