



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Azithromycin Aramis

250 mg és 500 mg filmtabletta

(azitromicin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Aramis Pharma Kft.

Kelt: 2013. december 20.

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezethez tartozó Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Azithromycin Aramis
250 mg és 500 mg filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

|

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	17
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat.....	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	19
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	
V.2 Alkalmazási előírás.....	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

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Azithromycin Aramis 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 gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft.

A készítmény hatóanyaga az azithromycin, filmtablettánként 250 vagy 500 mg azithromycinnek megfelelő azithromycin-dihidrát formájában.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: mikrokristályos cellulóz, vízmentes laktóz, kroszkarmellóz-nátrium, poloxamer, povidon, talkum, magnézium-sztearát;
- filmbevonat: Opadry white Y-5-7068 (hipromellóz 3cP, hidroxipropil cellulóz, titán-dioxid, makrogol, hipromellóz 50cP).

A filmtabletták külseje:

- a 250 mg filmtabletta: fehér, ovális, mindkét oldalon domború filmtabletta, egyik oldalon „250” jelzéssel, a másikon jelzés nélkül;
- az 500 mg filmtabletta: fehér, ovális, mindkét oldalon domború filmtabletta, egyik oldalon „500” jelzéssel, a másikon jelzés nélkül.

Az Azithromycin Aramis 250 mg és 500 mg filmtabletta PVC/Alu vagy Alu/Alu buborékcsoomagolásba van csomagolva.

Az Azithromycin Aramis filmtabletta hatóanyaga az azitromicin egy antibiotikum, mely a makrolidoknak nevezett antibiotikumok csoportjába tartozik. Baktériumok által okozott fertőzések kezelésére szolgál.

Az Azithromycin Aramis filmtablettát általában az alábbi kórképek kezelésére rendelik:

- mellkasi fertőzések, mint például krónikus hörghurut, tüdőgyulladás,
- a mandulák, a torok és az orrmelléküregek fertőzései,
- fülfertőzések (akut középfülgyulladás),
- bőr- és lágyrész-fertőzések, az égett sebek fertőzéseinek kivételével,
- a *Chlamydia* nevű kórokozó által okozott húgycső- és méhnyak-fertőzések.

Tudnivalók az Azithromycin Aramis filmtabletta alkalmazása előtt

Ne szedje az Azithromycin Aramis filmtablettát, aki allergiás az azitromicinre, bármely makrolid vagy ketolid típusú antibiotikumra, az Azithromycin Aramis filmtabletta egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Aki az alábbi kórképek bármelyikében szenved, tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert:

- volt már súlyos allergiás reakciója, amely arc- és torok- duzzanattal, esetleg légzési problémákkal járt,
- májbetegsége van: szükség lehet a májfunkció ellenőrzésére és az orvos leállíthatja a kezelést,
- veseproblémái vannak: súlyos veseprobléma esetén szükséges lehet az adagolás módosítása,
- idegi (neurológiai) vagy mentális (pszichiátriai) problémái vannak,
- bizonyos típusú izomgyengeségben szenved, amit miaszténia grávisznak neveznek,
- ergot alkaloidoknak nevezett gyógyszereket szed (pl. ergotamint), amelyeket a migrén kezelésére alkalmaznak. Ekkor az azitromicin szedése nem javasolt.

Antibiotikum-kezelés folyamán előfordulhat fertőzés és hasmenés, amit a nem érzékeny mikroorganizmusok (főleg gombák) okoznak. Az antibiotikumok megváltoztathatják a normál bélflórát és így a hasmenést okozó *Clostridium difficile* baktérium elszaporodhat. Egyes esetekben a hasmenés súlyos és tartós lehet. Hasmenés esetén a beteg forduljon kezelőorvosához, mert szükségessé válhat az Azithromycin Aramis filmtabletta szedésének leállítása.

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

- szívbetegségek, mint például gyenge szív működés (szívelégtelenség), nagyon lassú szív működés, szívritmuszavarok vagy egy EKG rendellenesség, melyet hosszú QT szindrómának hívnak,
- a kálium vagy a magnézium alacsony szintje a vérben.

Egyéb gyógyszerek és az Azithromycin Aramis filmtabletta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos megemlíteni az alábbiakat:

- teofillin szedése esetén (asztma kezelésére), mivel a teofillin hatása növekedhet. Amikor a teofillint egyidejűleg adják azitromicinnel egészséges önkénteseknek, nem lépett fel kölcsönhatás. Mivel a szérumban a teofillin koncentrációk növekedéséről számoltak be teofillin és más makrolid típusú antibiotikum egyidejű alkalmazásakor, az orvos úgy határozhat, hogy ellenőrzi a teofillin vérszintjét;
- warfarin vagy bármilyen hasonló véralvadásgátló gyógyszer: együttes alkalmazáskor megnövekedhet a vérzések veszélye;
- ergotamin, dihidroergotamin (migrén kezelésére): ergotizmust okozhat (mint pl.: végtagviszketés, izomgörcsök és a kezek és a lábfejek üszkösödése, ami a gyenge vérkeringésnek köszönhető). Ezért együttes alkalmazásuk nem ajánlott;
- ciklosporin (az immunrendszer működésének csökkentése érdekében alkalmazzák átültetett szerv- vagy csontvelő kilökődésének megelőzésére, illetve kezelésére): ha az egyidejű alkalmazás szükséges, a kezelőorvos rendszeresen ellenőrizni fogja a ciklosporin vérszintjét, és módosíthatja az adagolást;

- digoxin (szívelégtelenségre): a digoxin vérszintje emelkedhet. A kezelőorvos ellenőrizni fogja a vérszinteket;
- savkötők (emésztési zavarok kezelésére);
- ciszaprid (gyomorbántalmak kezelésére), terfenadin (szénanátha kezelésére): az azitromicinnel való együttes alkalmazás szívrendellenességeket okozhat;
- szívritmust szabályozó gyógyszerek (anti-aritmikumok);
- nelfinavir (HIV fertőzés kezelésére): együttes alkalmazásuk növelheti a mellékhatások kockázatát;
- alfentanil (altatásra) vagy asztemizol (szénanátha kezelésére): az azitromicinnel való együttes alkalmazás növelheti e gyógyszerek hatását.

Az Azithromycin Aramis filmtabletta egyidejű bevétele étellel és itallal és alkohollal

A tablettákat étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Terhesség és szoptatás és termékenység

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

Az orvos kifejezett utasítása nélkül terhesség és szoptatás alatt ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, ezért a kezelés befejezését követő második napig fel kell függeszteni a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az azitromicin befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásai lehetnek, mint pl. szédülés, görcsrohamok, amelyek csökkenthetik egyes tevékenységek végzéséhez szükséges képességeket, pl. gépjárművezetés és a gépek kezelése.

Az Azithromycin Aramis filmtabletta vízmentes laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy tejcukorra érzékeny, konzultáljon orvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell alkalmazni az Azithromycin Aramis filmtablettát?

Az alábbi adagolás felnőttekre és 45 kg-nál nagyobb testtömegű gyerekekre vonatkozik. Az ennél kisebb testtömegű gyermekek ne szedjék ezt a gyógyszert!

Az Azithromycin Aramis filmtabletta 3 vagy 5 napos kúrában szedhető:

- 3 napos kúra: naponta egyszer 500 mg (két 250 mg-os, vagy egy 500 mg-os tablettá)
- 5 napos kúra:
 - az első nap: naponta 1 ízben 500 mg (két 250 mg-os vagy egy 500 mg-os tablettá),
 - a 2., 3., 4., 5. nap: naponta 1 ízben 250 mg (egy 250 mg-os tablettá).

A húgycső- és a méhnyak Chlamydia okozta fertőzéseinek kezelésére a kúra egy napig tart: az adagolás ilyenkor 1 000 mg (négy 250 mg-os, vagy két 500 mg-os tablettát). A tablettákat egy napon és egyszerre vegye be!

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek tudassák kezelőorvosukkal, hogy vese- vagy májproblémáik vannak, mert szükség lehet a normál adagolás módosítására.

A tablettákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni!

A filmtablettákat étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Az Azithromycin Aramis filmtabletta szedése emésztést segítő gyógyszerekkel

Akinek emésztést segítő gyógyszerre, mint pl. savlekötő van szüksége, az Azithromycin Aramis filmtablettát a savkötő bevétele előtt egy órával vagy azután két órával vegye be!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Azithromycin Aramis filmtablettát

Aki egy adagot elfelejt bevenni, a lehető leghamarabb pótolja be! Ezt követően a korábbiaknak megfelelően folytassa a gyógyszer szedését! Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Azithromycin Aramis filmtablettát vett be

Aki túl sok Azithromycin Aramis filmtablettát vesz be, annál rosszullét léphet fel. Egyéb mellékhatásokat is tapasztalhat, mint pl.: átmeneti hallásvesztés, hányinger, hányás vagy hasmenés. Azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházi sürgősségi ügyeletén! Lehetőség szerint vigye magával a gyógyszert, vagy annak dobozát, és mutassa meg az orvosnak, hogy mit vett be!

Mi történik, ha a beteg idő előtt abbahagyja az Azithromycin Aramis filmtabletta szedését

Célszerű folytatni a gyógyszer szedését az előírtak szerint annak is, aki jobban érzi magát! Ha idő előtt abbahagyja a gyógyszer szedését, a fertőzés kiújulhat és a baktériumok gyógyszerrel szembeni ellenálló képességének kialakulását idézheti elő.

Lehetséges mellékhatások

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

Súlyos mellékhatások: akinél az alábbi, súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek bármelyike fellépne, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse a kezelőorvosát, vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához:

- hirtelen fellépő légzési- és nyelési nehézség,
- az ajak, a nyelv, az arc és a torok duzzanata,
- erős szédülés vagy ájulás,
- viszkető bőrkiütés, különösen súlyos, ha hólyagos, illetve az ajak, a szem, az orr, a szájüreg és a nemi szervek kifelégyesedése.

Akinél az alábbi mellékhatások bármelyike fellépne, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát:

- súlyos, elhúzódó vagy véres hasmenés hasi fájdalommal vagy lázzal. Ez súlyos bélgyulladás jele lehet, ami antibiotikum kezelést követően ritkán kialakuló mellékhatás,
- a bőr vagy a szem fehérjének sárga elszíneződése, melyet máj problémák okoznak,
- a hasnyálmirigy gyulladása, ami a has és a hát erős fájdalmát okozza,
- a vizeletürítés megnövekedése vagy lecsökkenése, illetve vér megjelenése a vizeletben, melyet veseproblémák okoznak,
- fényérzékenység okozta bőrkiütés,
- szokatlan véraláfutás vagy vérzés,
- szabálytalan vagy gyors szívverés (szívritmuszavar).

A fenti mellékhatások mind súlyosak, sürgős orvosi ellátást igényelhetnek! E súlyos mellékhatások nem gyakoriak (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet), ritkák (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet) vagy nem ismert gyakoriságúak (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

További lehetséges mellékhatások:

- nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhethet):
 - hasmenés,
 - hasi fájdalom,
 - hányinger,
 - gyomor- és bélgáz-képződés (flatulencia);
- gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet):
 - fehérvérsejtszám-változás,
 - étvágytalanság,
 - szédülés, fejfájás,
 - zsibbadásérzés vagy érzéskiesés (paresztézia),
 - az íz érzés megváltozása,
 - látáscsökkenés,
 - sükettség,
 - hányás, felhasi diszkomfort-érzés,
 - bőrkiütés, bőrviszketés,
 - ízületi fájdalom,
 - fáradtság,
 - a vér bikarbonát-szintjének csökkenése;
- nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet):
 - gombás fertőzés különösen a szájüregben, hüvelyfertőzés,
 - a fehérvérsejtek számának csökkenése,
 - angioödéma (a bőr alatti szövetek nagykiterjedésű duzzanata),
 - túlérzékenység,
 - idegesség,
 - csökkent érzékelés/tapintásérzés (hipesztézia),
 - aluszékonyság,
 - álmatlanság,
 - halláscsökkenés,
 - fülsengés,
 - szívdobogás-érzés,

- gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz),
- székrekedés,
- májproblémák, pl. májgyulladás,
- a májenzimek szintjének eltérései a vérben, bilirubinszint emelkedése a vérben,
- allergiás bőrreakciók, mint amilyen a napfény-érzékenység, vörös, hámló és duzzadt bőr,
- csalánkiütés,
- a vér karbamid-szintjének emelkedése,
- mellkasi fájdalom,
- vizenyős duzzanat,
- általános rossz közérzet,
- gyengeségérzés,
- rendellenes káliumszint a vérben;
- ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):
 - a vörösvértestek számának csökkenése, ami a bőr sápadt sárgás elszíneződéséhez vezethet és gyengeséget, vagy légszomjat okozhat,
 - a vérlemezkék számának csökkenése, ami növelheti a vérzések és zúzódások kialakulásának kockázatát,
 - izgatottság,
 - a beteg sem magát, sem érzéseit nem tartja valósnak,
 - forgó jellegű szédülés,
 - kóros májműködés,
 - veseproblémák: vesegyulladás és veseelégtelenség;
- nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
 - vastagbél-fertőzés (álhártyás gyulladása),
 - túlérzékenységi (anafilaxiás) reakció,
 - agresszió,
 - szorongás,
 - ájulás,
 - görcsrohamok,
 - hiperaktivitás,
 - a szaglásérzés hiánya,
 - az íz érzés hiánya,
 - szagérzékelési zavar,
 - izomgyengeség (miaszténia grávisz),
 - szapora szívverés (kamrai tahikardia) vagy rendszertelen szívverés, ami esetenként életet veszélyeztető állapot, szívritmuszavar, amit elektrokardiogrammon lehet észlelni (QT-szakasz megnyúlás és torsade de pointes-nek nevezett szívritmuszavar,
 - alacsony vérnyomás,
 - hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
 - a nyelv elszíneződése,
 - májelégtelenség, mely akár gyors lefolyású súlyos májkárosodáshoz vezet,
 - sárgaság,
 - a bőr felhólyagosodása, súlyos bőrreakciók.

Hogyan kell az Azithromycin Aramis filmtablettát tárolni?

PVC/Alu buborékcsomagolás esetén legfeljebb 25 °C –on tárolandó.

Alu/Alu buborékcsomagolás esetén ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Azithromycin Aramis 250 mg és 500 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. október 30-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 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte az Azithromycin Aramis 250 mg filmtabletta és 500 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, forgalomban lévő referens gyógyszerre hivatkozó: generikus beadvány) került kiadásra.

Az Azithromycin Aramis 500 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer AB), mely Magyarországon a Sumamed 500 mg filmtabletta néven forgalomban levő készítménynek felel meg. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye az Azithromycin Aramis 250 mg filmtabletta hatáserejére is kiterjeszhető.

A készítmény hatóanyaga az azitromicin.

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

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Azithromycin Aramis 250 és 500 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény azitromicin-dihidrátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem jogalapja generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Zithromax (Pfizer) tablettá volt.

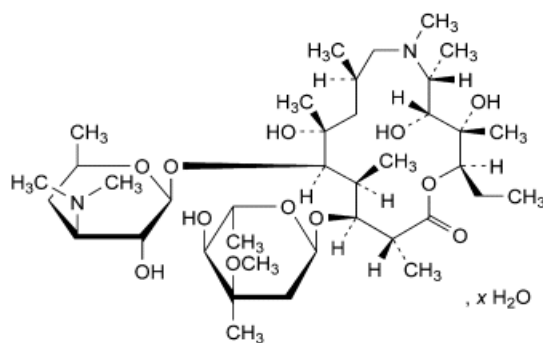
II.2 Hatóanyag

Az azitromicin-dihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfeleléségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): azitromicin-dihidrát

Kémiai név: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranozil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)- β -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 metilén-kloridban bőségesen oldódik. A molekula több kiralitáscentrumot is tartalmaz, és polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag-gyártásra 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.

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

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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) megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális 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:

- tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, szilikátos mikrokristályos cellulóz (98% mikrokristályos cellulóz, 2% szilícium-dioxid), poloxamer, povidon, talkum, vízmentes laktóz;
- filmbevonat: hipromellóz 3cP, hipromellóz 50cP, hidroxipropilcellulóz, makrogol és titán-dioxid (E171).

A tabletták külleme:

- Azithromycin Aramis 250 mg filmtabletta: fehér, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „250” jelöléssel, a másik oldalon jelzés nélkül;
- Azithromycin Aramis 500 mg filmtabletta: fehér, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „500” jelöléssel, a másik oldalon jelzés nélkül.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens 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 követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

A filmtabletták PVC/Alu vagy Alu/Alu buborékcsomagolásban kerülnek forgalomba.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt.

A készítmény tárolási körülményei: PVC/Alu buborékcsomagolás esetében legfeljebb 25°C-on tárolandó, míg Alu/Alu buborékcsomagolás esetében nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Azithromycin Aramis 250 és 500 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú 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 beadvány forgalomban lévő készítménnyel való bioegyenértékűség bizonyítására 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 a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a 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 egy 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 toxikológiai 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 kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (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 Azithromycin Aramis 250 mg és 500 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Azithromycin Aramis 250 mg filmtabletta, ill. az Azithromycin Aramis 500 mg filmtabletta azitromicinre érzékeny kórokozók által okozott fertőzések kezelésére javallt.

A beadvány generikus, a nagyobb hatáserősségű készítmény bioegyenértékűségét megfelelő ideje forgalomban lévő gyógyszerrel igazolta, majd ezt megfelelő indoklással kiterjesztette a kisebb hatáserősségű filmtablettára is.

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 A bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétkarú keresztezett bioekvivalencia vizsgálat. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy 500 mg-os tablettát a teszt (T) illetve a referens (R) készítményből. Utóbbi az Európai Unióban originálisnak tekinthető Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer) volt.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS eljárással határozták meg.

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozzák meg a vizsgálati (teszt) és a referens készítmények esetében:

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

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os 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.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC _t	92,2%	84,4% - 100,7%
C _{max}	92,5%	86,2% - 105,9 %

A vizsgálati eredmények kiterjesztése más hatáserősségre

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

IV.3 Farmakodinámia

A tablettá hatóanyagának hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus kérelem esetében ez nem is követelmény.

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 embereknél további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Azithromycin Aramis 500 mg filmtabletta (Aramis Pharma Kft) bioegyenértékűségét az EU originálisnak tekinthető Zithromax 500 mg filmtablettával (Pfizer) a kérelmező bizonyította. E vizsgálat eredménye a 250 mg azitromicint tartalmazó Azithromycin Aramis 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 hatóanyag generikus készítménye.

A kért javallat:

- akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált);
- akut bakteriális otitis media (megfelelően diagnosztizált);
- pharyngitis, tonsillitis;
- krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált);
- közösségben szerzett enyhe-, középsúlyos pneumonia;
- bőr- és légyszív-fertőzések;
- *Chlamydia trachomatis* okozta szövődménymentes urethritis és cervicitis.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az azitromicinre vonatkozó széles körű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. Az Azithromycin Aramis 250 mg filmtabletta és az Azithromycin Aramis 500 mg filmtabletta bioegyenértékűsége az Európai Unióban originálisnak tekinthető Zithromax 250 mg és 500 mg filmtablettával fennáll.

A terápiás haszon/kockázat 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 Eudralex Vol. 9A kötetben foglalt követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésére 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 által – a *Good Vigilance Practice*-nek megfelelő formátumban benyújtott – kockázatkezelési terv megfelelő.

A kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához, ezért a rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett EU referencia-időpontok listája (EURD lista) az irányadó, s e szerint az azitromicin hatóanyagú, generikus gyógyszerként engedélyezett készítmények esetében PSUR benyújtása nem kötelező.

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	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: