



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

**Seblyn 408 mg
kemény kapszula**

(limeciklin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Actavis Group PTC ehf.

Kelt: 2015. augusztus 8.

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.....	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia.....	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	15
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság.....	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	16
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás.....	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

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Seblyn 408 mg kemény kapszula gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Actavis Group PTC ehf.

A készítmény hatóanyaga a limeciklin, kapszulánként 408 mg, ami 300 mg tetraciklin bázisnak felel meg.

Egyéb összetevők.

- kapszulatöltet: víztartalmú kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát,
- kapszulatest: titán-dioxid (E 171), zselatin, kapszulatető: indigókármin FD&C Blue (E 132), fekete vas-oxid (E 172), titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172) és zselatin.

Kemény zselatin kapszulák, kék kapszulatetővel és fehér kapszulatesttel, Al/Al buborékcsomagolásban.

A Seblyn hatóanyaga a tetraciklin antibiotikumoknak nevezett gyógyszerek közé tartozik.

A Seblyn-t elsősorban akné kezelésére alkalmazzák, ami feketefejű, illetve fehér-fejű bőrgyulladásoként, köznapi nevén mitesszerként, vagy pattanásként jelentkeznek. A Seblyn az akné egyik fő okának tartott, *Propionibacterium acnes*-nak nevezett baktériumok ellen hat.

Ezt a gyógyszert egyéb fertőzések, pl. az alábbiak kezelésére is alkalmazzák.

- heveny melléküreg-gyulladás (szinusztisz),
- hörghurut (bronchitis),
- hasüregi fertőzések,
- bizonyos típusú, trachomának nevezett szemfertőzések.
- légyszöveti fertőzések.

Tudnivalók a Seblyn szedése előtt

Ne szedje a Seblyn-t, aki

- allergiás a limeciklinre, bármilyen egyéb tetraciklinre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére (az allergiás reakció kiütéssel, viszketéssel, nyelési és légzési nehézséggel járhat),
- bármikor vesebetegségben szenvedett, vagy szenved jelenleg is,
- terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- szoptat,
- egyéb, az akné kezelésére használt gyógyszereket (orális retinoidok) szed
- 8 évesnél fiatalabb (ez a gyógyszer 8 évesnél fiatalabb gyermeknél nem alkalmazható).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Seblyn szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek már volt májbetegsége,
- akinek már volt vesebetegsége,
- aki úgynevezett szisztémás lupusz eritematózusban szenved (ami ízületi fájdalommal, bőrkiütésekkel vagy lázzal jelentkező allergiás betegség),
- aki a miaszténia grávisz nevű (izomgyengeséget okozó) betegségben szenved.

A kezelés alatt kerülni kell a közvetlen napsütést, illetve a mesterséges napfényű szoláriumok használatát. Akinek kellemetlen bőrtünetei jelentkeznek, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A Seblyn alkalmazása 12 év alatti gyermekeknél nem ajánlott, mivel a fogzománc végleges elszíneződést okozhatja és befolyásolhatja a csontfejlődést is.

Egyéb gyógyszerek és a Seblyn

Feltétlenül tájékoztatni kell kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ugyanis

- a következő gyógyszerek szedése ellenjavallt a Seblyn-kezelés alatt: szájon át szedett retinoidok (egyéb, az akné kezelésére alkalmazott gyógyszerek), a koponyaűri nyomásfokozódás veszélye miatt.
- Az alábbi gyógyszereket nem szabad bevenni a Seblyn-nel egy időben, ezeket vagy két órával a Seblyn előtt vagy két órával azt követően kell bevenni:
 - emésztési zavarok gyógyszerei
 - savkötők
 - fekélybetegség gyógyítására szolgáló gyógyszerek
 - kvinapril (magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer)
 - kalciumot, alumíniumot, magnéziumot, cinket vagy vasat tartalmazó táplálék kiegészítők(Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Seblyn felszívódását, ezért legalább 2 órának kell eltelnie a két szer bevétele között.)
- Tájékoztassa kezelőorvosát erről az is, aki az alábbiak bármelyikét szedi:
 - véralvadásgátlók (antikoagulánsok),
 - vízhajtók, más néven diuretikumok (vesebetegségek, szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek),
 - szájon át szedett fogamzásgátló tabletták. A Seblyn csökkentheti a szájon át szedett fogamzásgátló tabletták hatásosságát. A Seblyn szedése alatt kiegészítő fogamzásgátló módszert is kell alkalmaznia,
 - epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek, beleértve az olyan barbiturátokat, mint pl. a fenobarbiton, fenitoin és karbamazepin,
 - metoxiflurán (műtéti érzéstelenítéshez alkalmazott gyógyszer),
 - didanozin (HIV fertőzött betegek kezelésére alkalmazott gyógyszer), mert a limeciklin felszívódása csökken.

A limeciklin befolyásolhatja egyes laboratóriumi vizsgálatok (pl. vizelet-cukor, ill. vizelet-katekolamin meghatározásának) eredményét.

A Seblyn egyidejű bevétele étellel és itallal

A Seblyn felszívódását a mérsékelt mennyiségű (pl. egy pohár) tej előzetes elfogyasztása nem befolyásolja. A Seblyn-t mindig egy pohár vízzel kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

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

Tilos szednie a Seblyn-t annak, aki terhes. Az olyan gyógyszerek, mint a Seblyn alkalmazása befolyásolhatja a fejlődő fogak megfelelő növekedését és a fogak végleges elszíneződéséhez vezethet.

A tetraciklinek oly mértékben választódnak ki az anyatejbe, hogy valószínűleg hatással vannak az újszülöttre és a csecsemőre. A Seblyn alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Seblyn nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Hogyan kell szedni a Seblyn-t?

Felnőttek és 12 év feletti gyermekek, serdülők

Akné: a normál adag naponta egy Seblyn kapszula, amelyet lehetőleg reggel kell bevenni, mindig egy pohár vízzel. Az, hogy mennyi ideig kell szedni a Seblyn-t attól függ, hogy milyen gyorsan javul a beteg állapota. Akné esetében ez általában legalább 12 hét. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell szedni a Seblyn-t. Ezért a Seblyn egyhavi szedését követően fontos, hogy a beteg orvosánál ellenőrzésen jelentkezzen. Orvosa ekkor felmérheti az akné javulását.

Fertőzések: egyéb fertőzésekben a szokásos adag naponta kétszer egy darab Seblyn kapszula. A kezelőorvos a fertőzés súlyosságától és típusától függően ennél alacsonyabb vagy magasabb adagot is előírhat. A Seblyn kapszulát ez esetben is mindig egy pohár vízzel kell bevenni.

12 év alatti gyermekek

A Seblyn alkalmazása 12 év alatti gyermekeknél nem ajánlott, mivel a fogzománc végleges elszíneződést okozhatja és befolyásolhatja a csontfejlődést is.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Seblyn-t vett be?

Ha valaki túl sok kapszulát vett be, vagy úgy gondolja, hogy egy gyermek vehetett be a gyógyszerből bármennyit, forduljon segítségért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához, vagy azonnal mondja el kezelőorvosának mi történt. Ne felejtse el a gyógyszer csomagolását magával vinni, mert ebből kiderül, hogy hány kapszulát vettek be. A túladagolás májkárosító hatású lehet.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Seblyn-t?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, mert ezzel nem pótolja a kiesett mennyiséget, viszont túladagolás veszélyének tenné ki magát. Aki elfelejt egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, majd a következő adagot az előírt időben vegye be. Soha ne vegyen be több kapszulát, mint amennyit orvosa előírt.

Abbahagyható-e idő előtt a Seblyn szedése?

Az akné lassan reagál az antibiotikum-kezelésre. Fontos, hogy a beteg a kezelőorvosa által előírt Seblyn adagot pontosan szedje. Ha túl hamar abbahagyja a Seblyn szedését, az akné vagy a fertőzés súlyosbodhat, illetve visszatérhet.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Seblyn is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki a következő súlyos, életet veszélyeztető mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Ezek nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos allergiás reakció, ami az arc, a szem, az ajak, a nyelv és a torok duzzanatát idézi elő, és nagyfokú nehézlégzést okozhat (angioneurotikus ödéma);
- hirtelen fellépő súlyos, az egész szervezetet érintő allergiás reakció, amelyet rossz közérzet, légzési és nyelési nehézség kísérhet (anafilaxiás reakció);
- súlyos betegség, ami a bőr nagymértékű hámlásával és duzzanatával, valamint a bőr, a száj és a nemi szervek környékének felhólyagosodásával, továbbá lázzal jár. Bőrkiütések, rózsaszínű-vöröses foltokkal, elsősorban a tenyéren és a talpon, amelyek felhólyagosodhatnak (Stevens-Johnson szindróma).

A Seblyn a következő további mellékhatásokat is okozhatja:

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- hányinger,
- hasi fájdalom,
- hasmenés
- fejfájás.

További nem ismert gyakoriságú mellékhatások:

- látászavarok,
- szédülés,
- hányás,
- a szem vagy a bőr besárgulása (sárgaság),
- májgyulladás,
- a bőr fokozott napfény-érzékenysége,
- koponyaűri nyomásfokozódás,
- a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése
- gyomortáji fájdalom,
- egyes vérvizsgálati eredmények (májenzim értékek) megváltozása,
- láz,
- viszketés, bőrkíütés vagy csalánkiütés.
- bélgyulladás,
- nyelvgyulladás.

Az alábbi mellékhatások előfordulhatnak, ha a beteget a gyógyszerek azon csoportjával (tetraciklinek) kezelik, amelyhez a Seblyn is tartozik:

- a nyelőcső gyulladása vagy fekélyesedése, ami fájdalmat, nyelési nehézséget vagy fájdalmas gyomorégést okoz,
- nyelési nehézség,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- májkárosodás,
- a fogak elszíneződése,
- a nyelv, a száj, az arc, a fogíny vagy a nyelv gyulladása, illetve fájdalma,
- a nemi szervek területén jelentkező fájdalom, viszketés,
- a végbél és a nemi szervek tájékán jelentkező élesztőgomba fertőzés,
- vastagbélgyulladás,
- végleges látásvesztés.
- vörösvérsejt-rendellenességek (a vörösvérsejtek csökkenése, bizonyos fehérvérsejtek növekedése),
- a szérum karbamid szintjének növekedése, amely vízajtók és Seblyn egyidejű szedése esetén intenzívebbé válhat,
- abba kell hagynia a Seblyn szedését, ha koponyaűri nyomásfokozódásra utaló jelek lépnek fel.

Hogyan kell a Seblyn-t tárolni?

Legfeljebb 25°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Seblyn 408 mg kemény kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. július 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *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 kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Seblyn 408 mg kemény kapszula forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Actavis Group PTC ehf.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Seblyn 408 mg kemény kapszulának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Lymecline 300 mg capsule (Galderma Limited, UK) volt, mely Magyarországon Tetralysal 300 mg kemény kapszula néven 2004 óta van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a limeciklin.

Terápiás javallatok: a Seblyn 408 mg kemény kapszula többek között az alábbi, tetraciklinre érzékeny mikroorganizmusok által okozott fertőzések kezelésére javallott:

- közepesen súlyos és súlyos acne,
- akut sinusitis,
- krónikus bronchitis akut exacerbációja,
- *Chlamydia trachomatis* által okozott urogenitalis fertőzések,
- trachoma,
- rickettsia (kullancs) láz,
- lágyszöveti fertőzés.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Seblyn 408 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmény limeciklint tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az első ízben 1962-ban engedélyezett Tetralysal® (Lymecycline) 300 mg kemény kapszula (Galderma Limited, UK) volt.

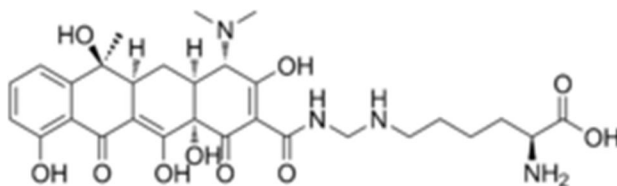
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): limeciklin

Kémiai név: (2S)-2-Amino-6-[[[[[(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimetilamino)-3,6,10,12,12a-pentahidroxil-6 metil-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidrotetracén-2-il]karbonil]-amino]metil]amino]hexánsav

Szerkezet:



A limeciklin sárga, nedvszívó por, vízben nagyon bőségesen, etanolban (96%) kevésbé oldódik, diklórmétanban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula több kiralitás-centrumot is tartalmaz. Polimorfia nem jellemző a limeciklinre.

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

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

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 készítménygyártó.

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

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A CEP-ben szereplő csomagolóanyagban az újravizsgálati 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 referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a kapszulatöltetben a következő segédanyagokat tartalmazza: víztartalmú kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát. A kapszulahéj fekete vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172), indigókármint (E132), titán-dioxidot (E171) és zselatint tartalmaz.

A készítmény külleme: 0-ás méretű, kék felső- és fehér alsórészű kemény zselatin kapszulák, melyek kb. 424 mg töltetű port tartalmaznak.

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 a 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 megfelelősége bizonyított.

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

eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

Csomagolás: OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

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 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó, az eredeti csomagolásban a fénytől való védelem érdekében.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Seblyn 408 mg kemény kapszula 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 beadvány hivatkozó, generikus.

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

III.2 Farmakológia

A tetraciklinek az elérhető plazma- és szöveti koncentrációban bakteriosztatikus hatásúak, és mind extracellularis, mind intracellularis kórokozók ellen hatásosak. Hatásmechanizmusuk a riboszomális fehérjeszintézis gátlásán alapul. A tetraciklinek a riboszóma 30S alegységéhez kötődve megakadályozzák a bakteriális aminoacil-tRNS kötődését az mRNS-riboszóma komplexhez, és így gátolják a fehérjeszintézis során növekvő peptid-lánchoz újabb aminosav hozzáillesztését. Terápiásan alkalmazott koncentrációkban toxikus hatásuk a bakteriális sejtekre korlátozódik.

III.3 Farmakokinetika,

A hatóanyagra vonatkozó új farmakokinetikai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert farmakokinetikai tulajdonságokkal.

III.4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázat-becslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a

környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a limeciklin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Seblyn 408 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A limeciklin ismert, tetraciklinre érzékeny mikroorganizmusok által okozott fertőzések kezelésére javallott gyógyszer. A kérelmező új klinikai terápiás vizsgálatot nem nyújtott be és ez nem szükséges.

A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Per os beadást követően a limeciklin gyorsan felszívódik, mind étel jelenlétében, mind anélkül.

A limeciklin gyorsabban szívódik fel a gastrointestinalis traktusból, mint a tetraciklin és a megközelítőleg 2 mg/l plazma csúskoncentrációt egy 300 mg-os dózis beadását követően 3-4 óra múlva éri el. Kis dózisokkal is hasonló vérkoncentráció érhető el. Amikor a dózist a kétszeresére emelik, majdnem ennek megfelelő arányú, magasabb vérkoncentrációról számoltak be.

A limeciklin felezési ideje a szérumban kb. 10 óra.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A benyújtott vizsgálat címe: „Randomized, open label, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover bioequivalence study of Lyme cycline 300 mg capsules (Seblyn, Test) of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Tetralysal® (Lime cycline) 300 mg capsules of Galderma Limited, UK (Reference), in healthy adult subjects, under fasting conditions”.

A vizsgálat megfelel a GCP követelményeknek, az ICH útmutatóknak és a Helsinki Deklarációnak.

A bioegyenértékűség megállapításához szükséges elsődleges farmakokinetikai paraméterek, az AUC_{0-t} és C_{max} , valamint a másodlagos paraméterek, bioegyenértékűségi kritériumok az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelően lettek megválasztva, összhangban vannak az EMA érvényben levő bioegyenértékűségről szóló (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) útmutatójának ajánlásaival.

A vizsgálat mérési adatai alapján meghatározott farmakokinetikai paraméterek átlagértékei (mediánjai) hasonlóak a szakirodalomból/korábbi vizsgálatokból ismert, megfelelő értékekhez.

Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	90%-os konfidencia-intervallum
AUC _{0-t}	103,17	98,16 – 108,44
C _{max}	101,98	97,06 – 107,15

A vizsgálat eredményei a teszt- és referens-készítmény bioegyenértékűségét igazolják, mivel az elsődleges paraméterek esetében teljesül, hogy a log-transzformált értékeik LS (least-square) átlagainak aránya és azok 90 %-os konfidencia intervalluma benne van a 80-125%-os elfogadási tartományban.

II.3 Farmakodinámia

A limeciklin hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében erre nincs szükség.

III.4 Klinikai hatásosság

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

III.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A mellékhatások enyhék, vagy közép súlyosak voltak. Mindkét készítményt jól tolerálták az önkéntesek. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk, mellékhatás-profiljuk is azonosnak tekinthető.

III.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Alkalmazása limeciklinre igazoltan túlérzékeny betegeknél. Alkalmazása 12 év alatti gyermekeknél a zománc hypoplasia és a fog elszíneződés kockázata miatt. Egyidejű kezelés per os retinoidokkal és szisztémás retinoidok melletti alkalmazás. Alkalmazása terhesség és szoptatás alatt. Rezisztencia. Fényérzékenység. Metoxifluorán anesztetikummal egyidejű alkalmazás. Alkalmazása neuromuscularis blokádban szenvedő betegeknél. Alkalmazása májelégtelenségben szenvedő, illetve olyan betegeknél, akik hepatotoxikus gyógyszereket kapnak Alkalmazása súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél
Fontos lehetséges kockázatok	Nincsenek
Hiányzó információk	Nincsenek

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

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

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

III.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Seblyn 408 mg kemény kapszula és a bioegyenértékűségi vizsgálatban referens készítményként szereplő Tetralysal (Lymecycline) 300 mg capsules (Galderma Limited, UK) bioegyenértékűségét a kérelmező bizonyította.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a limeciklin generikus készítménye. A kért javallat: a Seblyn 408 mg kemény kapszula többek között az alábbi, tetraciklinre érzékeny mikroorganizmusok által okozott fertőzések kezelésére javallott:

- közepesen súlyos és súlyos acne,
- akut sinusitis,
- krónikus bronchitis akut exacerbációja,
- *Chlamydia trachomatis* által okozott urogenitalis fertőzések,
- trachoma,
- rickettsia (kullancs) láz,
- lágszöveti fertőzés.

A Seblyn 408 mg kemény kapszulának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Lymecycline 300 mg capsule (Galderma Limited, UK) volt, mely Magyarországon Tetralysal 300 mg kemény kapszula néven 2004 óta van forgalomban.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

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

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Seblyn 408 mg
kemény kapszula
Nyilvános értékelő jelentés

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: