



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Suprax

400 mg diszpergálódó tabletta

(cefixim)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.

Kelt: 2017. január 19.

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	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	18
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 Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta 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 a Gedeon Richter Nyrt.

A készítmény hatóanyaga a cefixim. Diszpergálódó tablettánként 400 mg cefiximet tartalmaz (447,7 mg cefixim-trihidrát formájában).

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, vízmentes kolloid szilikagél, povidon K30, magnézium-sztearát, eperaroma FA 15757, eperaroma PV 4284, kalcium-szacharin és narancssárga FCF színezék (E110).

Sápadt narancsszínű, eperillatú, hosszúkás tabletta, mindkét oldalán két bemetszéssel ellátva, átlátszatlan PVC/PVDC//Alumínium buborékcsomagolásban és dobozban.

A diszpergálódó tabletta egyenlő adagokra osztható.

A Suprax hatóanyaga a cefixim. Ez egy antibiotikum, amely meggátolja a baktériumok szaporodását, illetve elpusztítja azokat.

A Suprax elsősorban a felső és az alsó légutak (pl. torokgyulladás, mandulagyulladás, középfülgyulladás, orrmelléküreg-gyulladás, fertőzőeses hörghurut, tüdőgyulladás), illetve a húgyutak (hólyaghurut és/vagy húgycsőgyulladás, vesegyulladás) és az epeutak bizonyos baktériumok által okozott fertőzéseinek, valamint a heveny gonorreás (kankó) húgycsőgyulladás gyógyítására szolgáló gyógyszer.

Tudnivalók a Suprax szedése előtt

Ne szedje a Supraxot aki allergiás a cefiximre vagy más cefalosporin-típusú antibiotikumra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Suprax szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- akinek bármilyen egyéb betegsége van, pl. tüdőasztma;
- aki allergiás valamely gyógyszerre, beleértve a penicillin iránti túlérzékenységet is;
- akinek vesekárosodása van;
- akinek hányással vagy hasmenéssel járó betegsége van;
- akinél hámló, hólyagos kiütések jelentkeznek a kezelés során. Ilyen esetben azonnal abba kell hagyni a gyógyszer szedését és orvoshoz kell fordulni, mert ezek a bőrt érintő, súlyos mellékhatás jelei lehetnek!
- Akinek a laboratóriumi vizsgálatok alapján a vérképe eltérést mutat (vérszegénység), vagy sárgaságot tapasztal önmagán;

- akinél a vizelet mennyisége hirtelen lecsökken. Ez akut veseelégtelenség tünete lehet, amit a cefixim más cefalosporinokhoz hasonlóan okozhat. Esetenként egyáltalán nincs spontán ürített vizelet. Jelentkezhet testszerte folyadékgyülem (ödéma), deréktáji fájdalom, étvágytalanság, hányinger, hányás vagy hasmenés. A fenti tünetek esetén a cefixim adását le kell állítani, sürgősen orvoshoz kell fordulni!

További figyelmeztetés

Azonnal forduljon orvosához, akinél a kezelés során visszatérő vagy tartósan fennálló súlyos hasmenés, illetve túlérzékenységi reakciók tünetei jelentkeznek. Ezek közé tartozik a bőrkiütés, a csalánkiütés, a végtagok, az ajak és a szemhéj duzzanata, a légszomj, illetve az ájulásszerű érzés.

Arról is azonnal be kell számolni az orvosnak, ha a beteg bőrkiütést tapasztal! Ez a bőrt érintő, súlyos mellékhatás jele lehet.

Gyermekek

A 12 év alatti gyermekek számára a Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta nem ajánlott. Ezen korcsoport számára a cefixim másik gyógyszerformája, a Suprax szuszpenzió adása javallott. A cefixim (a Suprax hatóanyaga) biztonságosságát koraszülöttek és újszülöttek kezelése esetén még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Suprax

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

A Suprax a vizeletben levő glükózt kimutató teszt álpozitív eredményét okozhatja. Az ellenanyagok kimutatását szolgáló vizsgálat (direkt Coombs-teszt) a cefixim-kezelés ideje alatt téves eredményt hozhat.

Aki bizonyos típusú véralvadásgátlókat (vérhígítőkat) szed, a protrombinidő meghosszabbodhat, vérzések alakulhatnak ki.

Az orvos vizeletvizsgálatot rendelhet el a betegnél (vagy gyermekénél), ha a Suprax szuszpenziót egyéb antibiotikummal (pl. aminoglikozid, polimixin B, kolisztin) vagy vízhajtóval (pl. furoszemid) együtt szedi.

Az acetilcisztein-típusú nyákoldók a Suprax-szal egyidejűleg szedhetők.

A Suprax egyidejű bevétele étellel és itallal

Az étkezések nincsenek hatással a hatóanyag felszívódására. Ezt a gyógyszert étellel vagy a nélkül is be lehet venni.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne,

a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Suprax terhesség (különösen az első három hónapban) alatt csak az orvos kifejezett utasítására szedhető.

Nem ismert, hogy a cefixim kiválasztódik-e az anyatejbe. A Suprax szoptatás alatt csak az orvos kifejezett utasítására szedhető. Suprax szedése esetén a szoptatás felfüggesztése javasolt!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a cefixim befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta színezőanyagot tartalmaz

A készítmény narancssárga FCF színezéket (E110) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

Hogyan kell szedni a Supraxot?

A Supraxot az orvos által előírt adagolásnak és időtartamnak megfelelően kell alkalmazni.

Akinek a tünetei javulnak vagy elmúlnak, ne hagyja abba a gyógyszer szedését, hanem szedje be azt az adagot, amit az orvos előírt.

A készítmény ajánlott napi adagja 1 diszpergálódó tabletta.

A Supraxot mindig ugyanabban az időben, naponta egyszer, vagy a napi adagot két részre elosztva (fél diszpergálódó tablettát reggel és felet este) kel bevenni, az orvos utasításának megfelelően.

Idős korban nem szükséges az adag módosítása.

Akinek veseproblémája van, a kezelőorvos csökkentheti az adagját.

A tablettát egy pohár vízzel kell be venni, vagy feloldani egy pohár vízben, és az így elkészült folyadékot meginni.

A diszpergálódó tabletta egyenlő adagokra osztható.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők a felnőttek adagját kaphatják.

A 12 év alatti gyermekekre vonatkozó információkért lásd a „Gyermekek” részt.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Supraxot vett be?

Aki véletlenül túl sokat vesz be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon orvoshoz!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Supraxot?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására. Folytassa a kezelést az orvos által előírt módon.

Abbahagyható-e idő előtt a Suprax szedése?

A Supraxot az orvos által előírt adagolásnak és időtartamnak megfelelően kell alkalmazni. A beteg ne hagyja abba a gyógyszer szedését, ha tünetei javulnak vagy elmúlnak!

Lehetséges mellékhatások

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

Minden gyógyszerrel szemben kialakulhat túlérzékenységi reakció (*ritka mellékhatás*). Aki a következő tünetek bármelyikét észleli, feltétlenül forduljon kezelőorvosához: bőrkiütések, csalánkiütés, végtag-, arc-, ajak- vagy szemhéjduzzanat, légszomj, ájulásérzés.

A túlérzékenységi reakción kívül az alábbi tünetek jelentkezése esetén is azonnal abba kell hagyni a gyógyszer szedését és orvoshoz kell fordulni:

- a kezelés során visszatérő vagy tartósan fennálló súlyos hasmenés (álhártyás vastagbélgyulladás jele lehet, *nagyon ritka mellékhatás*);
- súlyos bőrreakciók (nagyobb kiterjedésű bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel járnak, különösen a száj, az orr, a szem és a nemi szervek környékén (*nem ismert gyakoriságú mellékhatás*), vagy olyan bőrkiütés, mely felhólyagosodhat, és úgy néz ki, mint egy kis céltábla (egy világosabb terület közepén fekete pont, sötét peremmel); vagy kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és a testfelszín nagy területein lehámló bőr, *nagyon ritka mellékhatás*);
- a szem és a bőr sárgás elszíneződése (*nagyon ritka mellékhatás*);
- az arc bedagadása (*nem ismert gyakoriságú mellékhatás*);
- véraláfutások jelentkezése (*nagyon ritka mellékhatás*);
- szérumbetegség-szerű reakciók, mint például láz és ízületi fájdalom, egyfajta súlyos vérszegénységgel kísérve (*nem ismert gyakoriságú mellékhatás*);
- akut veseelégtelenség (*nem ismert gyakoriságú mellékhatás*).

További mellékhatások:

Gyakori (10 kezelt betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet): híg széklet, hasmenés.

Nem gyakori (100 kezelt betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hányinger és hányás,
- bőrkiütés és bőrpír,
- a májenzimek (alkalikus foszfatáz, transzaminázok) szintjének átmeneti megemelkedése a vérben.

Ritka (1000 kezelt betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- a vér bizonyos sejtjeinek magas száma (eozinofília),
- szédülés,
- étvágytalanság, fokozott bélgázképződés,
- a vér karbamid-koncentrációjának megemelkedése,
- viszketés, a nyálkahártyák gyulladása,
- a hosszantartó vagy ismételt alkalmazás rezisztens baktériumokkal vagy gombákkal történő felülfertőzéshez vezethet.

Nagyon ritka (10 000 kezelt betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- a vörösvérsejt számának egyéb eltérései (leukopénia, agranulocitózis, pancitopénia, trombocitopénia, amelyek jele lehet a fertőzésekre való fokozott hajlam, a fáradtság, a torokfájás, a szájban kialakuló fekélyes sebek vagy a vérzési hajlam),
- múltú túlzott aktivitás, fokozott görcshajlam,
- egy bizonyos enzim (kreatinin) magas szintje a vérben,
- egyéb súlyos bőrreakciók (pl. eritéma exudatívum multiforme, toxikus epidermális nekrolízis),
- epepangás.

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

- a vörösvértestek szétesése következtében kialakuló vérszegénység (hemolitikus anémia), bizonyos fehérvérsejt típus számának csökkenése (granulocitopénia),
- vesegyulladás,
- légszomj,
- emésztési zavar,
- bizonyos fehérvérsejt típus magas számával (eozinofília) és az egész szervezetet érintő (szisztémás) tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés,
- csalánkiütés,
- láz,
- magas bilirubinszint a vérben.

Gyakrabban fordulnak elő emésztőrendszeri mellékhatások annál, aki a napi adagot egyszeri adagként veszi be.

Hogyan kell a Supraxot tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó, gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. november 9-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 irányelve 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 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) 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 Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta készítmény forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Gedeon Richter Nyrt.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta készítmény és a referensként megjelölt gyógyszer bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Suprax 400 mg filmtabletta, (Astellas GmbH, Németország) volt, amely Magyarországon nincs forgalomban.

A készítmény hatóanyaga a cefixim.

A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta szájon át adható cefiximre érzékeny baktériumok által okozott, különböző súlyosságú, akut és krónikus fertőzések kezelésére:

- felső légúti fertőzések (pl. fül-orr-gégészeti fertőzések: otitis media, sinusitis, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis),
- alsó légúti fertőzések (pl. pneumonia, akut bronchitis és krónikus bronchitis akut fellángolása),
- a vese és az elvezető húgyutak fertőzései (pl. cystitis, cystourethritis, szövődmenymentes pyelonephritis, urethritis, akut gonorrhéas urethritis),
- epeutak fertőzései.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítmény cefiximet tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet, valamint a 2001/83/EK irányelv 10(1) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz (generikus) kérelmet.

A referensként megjelölt gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Suprax 400 mg filmtabletta (Astellas GmbH, Németország) volt.

II.2 Hatóanyag

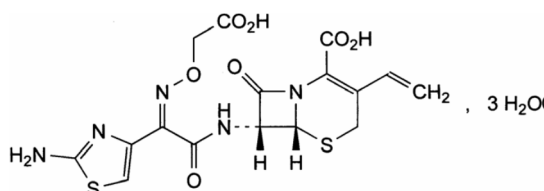
A cefixim hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): cefixime

Kémiai név:

(6R,7R)-7-[[*(Z)*-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-[(karboximetoxi)imino]acetil]amino]-3-etenil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxilsav trihidrát

Szerkezet:



A cefixim fehér vagy csaknem fehér enyhén higroszkópos por, kevésbé oldódik vízben, oldódik metanolban, mérsékelten oldódik vízmentes etanolban és gyakorlatilag nem oldódik etil-acetátban.

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

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

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

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény sápadt narancsszínű, hosszúkás, eperillatú tabletta, mindkét oldalán két bemetszéssel ellátva. Csomagolása: átlátszatlan PVC/PVDC//Al buborékcsomagolás.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A végső minőségi és mennyiségi összetétel kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, vízmentes kolloid szilikagél, povidon K30, magnézium-sztearát, eperaroma FA 15757, eperaroma PV 4284, kalciumszacharin és narancssárga FCF színezék (E110).

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

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

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

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

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény 25°C alatt tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A cefixim farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal 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 cefixim harmadik generációs cefalosporin antibiotikum, baktericid hatású, hatásmechanizmusa a bakteriális sejtfalszintézis gátlásán alapul. Béta-laktamázokkal szembeni kivételes ellenálló képessége révén számos penicillinre és más cefalosporinra rezisztens baktérium érzékeny cefiximre.

III.3 Farmakokinetika

A cefixim szérumfehérjékhez való kapcsolódása jól meghatározott mind az emberi, mind az állati szérumban. Majdnem kizárólag az albuminfrakcióhoz kötődik, míg az átlagos szabad frakció kb. 30%-ot tesz ki. A cefixim túlnyomórészt változatlan formában kiürül a vizelettel, elsődlegesen a glomeruláris filtráció mechanizmusán keresztül. Szoptató patkányoknál az anyatejjel az utódokba átkerülő, ¹⁴C-nyel jelzett cefixim kis mennyiségű volt, az anyaállat szervezetében található cefixim mennyiségének kb. 1,5%-a jelent meg az ivadékban. Vemhes patkányokban a jelzett cefixim placentáris transzfere csekély volt.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal 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 vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a cefixim farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A cefixim ismert, érzékeny baktériumok által okozott, különböző súlyosságú, akut és krónikus fertőzések kezelésére hatékony harmadik generációs cefalosporin antibiotikum.

A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapult.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A *per os* alkalmazott cefixim abszolút biohasznosulása a 22-54% közötti tartományba esik. Az étel nem befolyásolja jelentősen a felszívódást, ezért a cefixim étkezéstől függetlenül bevehető. *In vitro* vizsgálatokból származó adatok alapján a cefiximre érzékeny, általánosan előforduló patogének ellen a szérum vagy a vizelet 1 µg/ml, vagy ezt meghaladó koncentrációi már elegendőek voltak. A felnőtt vagy gyermekkorú betegek számára ajánlott dózisokból származó szérum csúskoncentrációk jellemzően 1,5-3 µg/ml közé esnek. A többszöri adagolást követően az akkumuláció csekély, vagy egyáltalán nem jelentkezik.

Összehasonlították egészséges idős (64 évnél idősebb) és fiatal (11 és 35 év közötti) önkénteseknél az 5 napon át napi egyszer 400 mg adagolású cefixim farmakokinetikáját. A közepes C_{max} és az AUC értéke az idősebbeknél valamivel magasabbnak adódott. Az időskorúak ugyanazt a dózist kaphatják, mint az átlagos népesség.

A humán szérumban a cefixim fehérjekötődése csak igen magas, a klinikai gyakorlatban el nem ért koncentrációknál bizonyult koncentrációfüggőnek.

A cefixim túlnyomórészt változatlan formában kiürül a vizelettel, elsődlegesen a glomeruláris filtráció mechanizmusán keresztül. Sem a plazmában, sem a vizeletben nem azonosították a cefixim metabolitjait.

Nincsenek elérhető adatok a cefixim humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Három periódusú, három karú, egyszeres dózisú, keresztezett bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a teszt (cefixim diszpergálódó tabletta, azaz Suprax, C, illetve diszpergálódó tablettából készült oldat formájában B, valamint a referens: Suprax filmtabletta, Astellas, A) készítményből.

A hatóanyagot a plazmában validált LC/MS/MS-eljárással határozták meg.

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

Az adatok kiértékelése: a vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$;
- másodlagos paraméterek: λ_z , $T_{1/2}$.

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a teszt készítmény és a referens készítmény kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint annak 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha AUC_t és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00 -125.00% intervallumba estek a cefiximre vonatkozóan, mind a B/A , mind a C/B összehasonlítása során.

Eredmények:

Kezelés	Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
<i>B/A</i>	AUC_{0-t}	101,24	91.89 - 111.52
	AUC_{0-inf}	99,99	90.58 - 110.37
	C_{max}	102,09	94.41 - 110.37
<i>C/A</i>	AUC_{0-t}	90,90	82.51 - 100.14
	AUC_{0-inf}	90,99	82.70 - 100.11
	C_{max}	93,18	86.17 - 100.75
<i>C/B</i>	AUC_{0-t}	89,79	81.50 - 98.91
	AUC_{0-inf}	91,00	82.44 - 100.44
	C_{max}	91,28	84.41 - 98.69

A teszt készítmény oldat formájában történő bevétele során 10%-al nagyobb volt a biohasznosulás a tabletta formában történő bevitelhez viszonyítva. Ez a különbség elég kicsi volt ahhoz, hogy mindkét bevételi mód esetén az *A* és *C* teszt készítmény bioegyenértékűnek bizonyuljon a referens készítménnyel, a klasszikus bioegyenértékűségi kritériumok szerint.

Mind a diszpergálódó tablettából készített oldat, mind maga a diszpergálódó tabletta készítmény bioegyenértékű a referens készítménnyel (filmtabletta), valamint a két teszt kezelés (oldat, illetve tabletta formájában történő bevétele a Suprax 400 mg diszpergálódó tablettának) bioegyenértékű egymással a klasszikus bioegyenértékűségi kritérium szerint (80-125%-os elfogadási tartomány).

A vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

IV.3 Farmakodinámia

A cefixim hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

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

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

XXXX

<i>A kockázatok összefoglaló táblázata</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciókat Súlyos bőrreakciók Pseudomembránózus kolitisz Hemolitikus anémia Akut veseelégtelenség Alkalmazás veseelégtelenség esetén
Fontos lehetséges kockázatok	Alkalmazás rezisztens vagy nem érzékeny törzsek esetén Rezisztencia kialakulása Felülfertőzések kialakulása Interakció antikoagulánsokkal
Hiányzó információ	Alkalmazás terhes vagy szoptató nőknél

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 található.

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.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta (Richter Gedeon Nyrt.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Suprax 400 mg filmtablettával (Astellas GmbH, Németország) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható, a helyettesíthetőség megállapítható a Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta és Suprax 400 mg filmtabletta készítmények között.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a cefixim – harmadik generációs cefalosporin antibiotikum – hatóanyag generikus készítménye.

A kért javallat: a Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta szájon át adható cefiximre érzékeny baktériumok által okozott, különböző súlyosságú, akut és krónikus fertőzések kezelésére:

- felső légúti fertőzések (pl. fül-orr-gégészeti fertőzések: otitis media, sinusitis, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis),
- alsó légúti fertőzések (pl. pneumonia, akut bronchitis és krónikus bronchitis akut fellángolása),
- a vese és az elvezető húgyutak fertőzései (pl. cystitis, cystourethritis, szövődménymentes pyelonephritis, urethritis, akut gonorrhéas urethritis),
- epeutak fertőzései.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A cefixim hatóanyagra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Suprax 400 mg diszpergálódó tabletta készítmény bioegyenértékűségét a Suprax 400 mg filmtablettával (Astellas GmbH, Németország) a kérelmező bizonyította.

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.

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: