



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:

Axocil-DUO

875 mg/125 mg filmtabletta

(amoxicillin/klavulánsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Goodwill Pharma Kft.

Kelt: 2016. október 26.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Amoxicillin-trihidrát	10
II.2.2 Kálium-klavulanát porhígítás	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás	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

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta 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 Goodwill Pharma Kft.

A készítmény hatóanyagai az amoxicillin és a klavulánsav. Mindegyik filmtabletta 875 mg amoxicillinnek megfelelő amoxicillin-trihidrátot és 125 mg klavulánsavnak megfelelő kálium-klavulanátot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- *tablettamag*: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (A típus), kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát;
- *filmbevonat*: bázisos butil-metakrilát-kopolimer, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol 6000 és tisztított víz.

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta fehér, 22 mm × 10 mm nagyságú, hosszúkas, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott, alumínium OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolásban és dobozban.

Az Axocil-DUO filmtabletta antibiotikum, amely elpusztítja a fertőzéseket okozó baktériumokat. Két hatóanyagot tartalmaz. Az amoxicillin az úgynevezett „penicillinek” csoportjába tartozó gyógyszer, amelyek bizonyos esetekben nem képesek a kellő hatást kifejteni (inaktiválódnak). Ez ellen véd a másik hatóanyag (a klavulánsav).

Az Axocil-DUO filmtabletta felnőtteknél és gyermekeknél alkalmazható a következő fertőzések kezelésére:

- a középfül és a melléküregek fertőzései;
- légúti fertőzések;
- húgyúti fertőzések;
- bőr- és lágyrészfertőzések, beleértve a fogászati fertőzéseket is;
- csont- és ízületi fertőzések.

Tudnivalók az Axocil-DUO filmtabletta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Axocil-DUO filmtablettát:

- aki allergiás az amoxicillinre, a klavulánsavra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek valamikor már volt súlyos allergiás reakciója bármely más antibiotikummal szemben. Ilyen reakció lehet a bőrkiütés, vagy az arc, illetve a torok vízenyős duzzanata;
- akinek régebben bármikor antibiotikum-kezelés alatt májproblémája vagy sárgasága volt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Axocil-DUO filmtabletta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- aki mirigylázban szenved;
- akit máj- vagy vesebetegség miatt kezelnek;
- akinek vizeletürítése nem rendszeres.

Egyes esetekben a kezelőorvos megvizsgálhatja a fertőzést okozó baktériumok típusát. Az eredménytől függően lehet, hogy a betegnek egy eltérő hatáserősségű, másik gyógyszert fog rendelni.

Állapotok, amelyekre figyelni kell

Az Axocil-DUO filmtabletta egyes meglévő állapotokat súlyosbíthat, illetve súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezek közé tartoznak az allergiás reakciók, görcsrohamok és a vastagbélgyulladás. Az Axocil-DUO filmtabletta szedése alatt figyelni kell bizonyos tünetekre, hogy csökkenjen bármilyen probléma jelentkezésének kockázata.

Vér- és vizeletvizsgálat

Ha Axocil-DUO kezelés alatt vérvizsgálatot (például a vörösvértestek állapotának vizsgálatát vagy májfunkciós tesztet), vagy vizeletvizsgálatot (a vizeletben lévő cukor kimutatására) végeznek, tájékoztatni kell az orvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert, hogy a beteg Axocil-DUO filmtablettát szed. Erre azért van szükség, mert az Axocil-DUO filmtabletta befolyásolhatja az ilyen tesztek eredményét.

Egyéb gyógyszerek és az Axocil-DUO filmtabletta

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Aki az Axocil-DUO filmtablettával együtt allopurinolt szed (amelyet köszvény kezelésére alkalmaznak), nagyobb a valószínűsége, hogy allergiás bőrreakciók fognak jelentkezni.

Ha a beteg probenecidet szed (amelyet köszvény kezelésére alkalmaznak), lehet, hogy kezelőorvosa változtatni fog az Axocil-DUO filmtabletta adagján.

Véralvadásgátló gyógyszerek (például warfarin) Axocil-DUO filmtablettával történő egyidejű szedése esetén szükség lehet soron kívüli vérvizsgálatokra.

Az Axocil-DUO filmtabletta befolyásolhatja a metotrexát (daganatos vagy reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer) hatását.

Az Axocil-DUO filmtabletta befolyásolhatja a mikofenolát-mofetil (átültetett szervek kilökődését gátló gyógyszer) hatását.

Terhesség és szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Axocil-DUO filmtablettának lehetnek mellékhatásai, és a tünetek akadályozhatják a gépjárművezetésben. A beteg csak akkor vezessen gépjárművet, vagy kezeljen gépet, ha jól érzi magát.

Hogyan kell alkalmazni az Axocil-DUO filmtablettát?

Felnőttek és 40 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek esetében a szokásos adag: 1 filmtabletta naponta kétszer. Magasabb adag: 1 filmtabletta naponta háromszor

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek: 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében az amoxicillin/klavulánsav alkalmazása belsőleges szuszpenzió formájában javasolt. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, aki 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermeknek ad Axocil-DUO filmtablettát. A készítmény nem alkalmas 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezelésére.

Vese- és májbetegségben szenvedő betegek

- Akinék vesebetegsége van, annál az adag módosítása válhat szükségessé. Lehet, hogy kezelőorvosa eltérő erősségű készítményt vagy egy másik gyógyszert fog választani.
- Akinék májbetegsége van, májműködésének ellenőrzése céljából gyakoribb vérvizsgálatokra lehet szükség.

Hogyan kell bevenni az Axocil-DUO filmtablettát

- A tablettát egészben kell lenyelni, egy pohár vízzel, az étkezés megkezdésekor. A tablettákat a könnyebb bevehetőség érdekében a bemetszés mentén el lehet törni. A tabletta mindkét darabját egyidőben kell bevenni. (A filmtablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.)
- Az adagokat a nap folyamán egyenlő időközönként kell bevenni úgy, hogy két adag bevétele között legalább 4 óra teljen el. Nem szabad bevenni két adagot 1 órán belül!
- Nem szedhető az Axocil-DUO filmtablettát 2 hétnél tovább. Aki továbbra sem érzi jól magát, menjen vissza a kezelőorvosához.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Axocil-DUO filmtablettát vett be?

Aki túl sok Axocil-DUO filmtablettát vett be, annak tünetei között lehetnek gyomorpanaszok (hányinger, hányás, hasmenés) vagy görcsrohamok. A lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával. Mutassa meg az orvosnak a gyógyszer dobozát vagy tartályát.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Axocil-DUO filmtablettát?

Aki elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja azt, mihelyt eszébe jut. A következő adagot nem szabad túl hamar bevenni, várjon kb. 4 órát a következő adag bevételéig. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt az Axocil-DUO filmtabletta szedése?

Az Axocil-DUO filmtablettát a kúra befejezéséig kell szedni, akkor is, ha a beteg jobban érzi magát. Minden adagra szükség van a fertőzés legyőzéséhez. Ha néhány baktérium túléli a kezelést, kiújulhat a fertőzés.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Axocil-DUO is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok, amelyekre az e gyógyszert szedő betegnek figyelnie kell

Allergiás reakciók:

- bőrkiütés;
- érgyulladás (vaszkulitisz), amely a bőrön vörös vagy bíborszínű kitüremkedő foltok formájában jelentkezhet, de előfordulhat a test más részein is;
- láz, ízületi fájdalmak, nyirokcsomó-duzzanat a nyak, a hónalj és a lágyék környékén;
- az arc vagy a torok vizenyős duzzanata (angioödéma), ami légzési nehézséget okozhat;
- eszméletvesztés.

Azonnal forduljon orvoshoz, aki ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli. Ilyen esetben hagyja abba az Axocil-DUO filmtabletta szedését!

Vastagbélgyulladás: ez általában véres és nyálkás híg székletet eredményez, hasfájás és/vagy láz kíséretében. Aki ezeket tapasztalja, amilyen gyorsan csak lehet, forduljon orvoshoz, és kérje ki a tanácsát.

A gyógyszer szedése során az alábbi további mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet): hasmenés (felnőtteknél).

Gyakori mellékhatások (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- gombás fertőzés (*Candida*, ami a hüvely, a szájüreg vagy a bőrhajlatok gombás fertőzése);
- hányinger, különösen nagy adagok alkalmazása esetén. Akinél ez előfordul, az Axocil-DUO filmtablettát étkezés előtt vegye be;
- hányás;
- hasmenés (gyermekeknél).

Nem gyakori mellékhatások (ezek 100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- bőrkiütés, viszketés;
- kidudorodó, viszkető bőrkiütés (csalánkiütés);
- emésztési zavar;
- szédülés;
- fejfájás.

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatás: a máj által termelt egyes anyagok (enzimek) szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezik): bőrkiütés, amely állhat parányi céltáblára emlékeztető hólyagokból (központi sötét foltok világosabb területtel övezve, szélükön sötét gyűrűvel – eritéma multiforme). Sürgősen forduljon orvoshoz, aki magán ezt észleli.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése;
- a fehérvérsejtek számának csökkenése.

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

- allergiás reakciók (fent említett);
 - vastagbélgyulladás (fent említett);
 - az agyat burkoló védőhártya gyulladása (aszéptikus meningitisz);
 - súlyos bőrreakciók:
 - nagy kiterjedésű hólyagos bőrkiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens–Johnson szindróma), vagy egy súlyosabb forma, amikor a bőr nagy területen lehámlik (a testfelület több mint 30%-án - toxikus epidermális nekrolízis);
 - nagy kiterjedésű bőrkiütés vörös gennyes hólyagokkal (bullózus exfoliatív dermatitisz);
 - vörös hámló bőrkiütés bőr alatti dudorokkal és hólyagokkal (exantémás pusztulózis).
- Azonnal forduljon orvoshoz, aki ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli;
- májgyulladás (hepatitisz);
 - sárgaság, aminek oka a bilirubin (egy máj által termelt anyag) felhalmozódása a vérben, amitől a bőr és a szemfehérje sárga színű lesz;
 - vesegyulladás a vesecsövecskékben;
 - hosszabb véralvadási idő;
 - hiperaktivitás;
 - görcsrohamok (azoknál, akik nagy Axocil-DUO filmtabletta adagokat szednek, vagy akiknek veseproblémája van);
 - fekete szőrös nyelv.

Vér- vagy vizeletvizsgálattal kimutatható ilyen mellékhatások:

- a fehérvérsejtek számának jelentős mértékű csökkenése;
- alacsony vörösvértestszám (hemolitikus anémia);
- kristályok a vizeletben.

Hogyan kell az Axocil-DUO filmtablettát tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. szeptember 8-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 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 az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Goodwill Pharma Kft., Szeged.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény az Augmentin 875 mg/125 mg, film-coated tablets (GlaxoSmithKline B.V.) volt, mely Magyarországon Augmentin DUO 875 mg/125 mg filmtabletta néven 1997 óta van forgalomban.

A készítmények hatóanyagai az amoxicillin és a klavulánsav.

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta javallatai felnőttek és gyermekek esetén:

- akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált);
- akut otitis media;
- krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált);
- közösségben szerzett pneumonia;
- cystitis;
- pyelonephritis;
- bőr- és lágyrészfertőzések, főként a cellulitis, az állatharapások, a kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok;
- csont- és ízületi fertőzések, főként az osteomyelitis.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények amoxicillin-trihidrátot és kálium-klavulanát porhígítást tartalmaznak 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 referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1996-ban engedélyezett Augmentin 875 mg/125 mg film-coated tablet (GlaxoSmith-Kline) volt.

II.2 Hatóanyagok

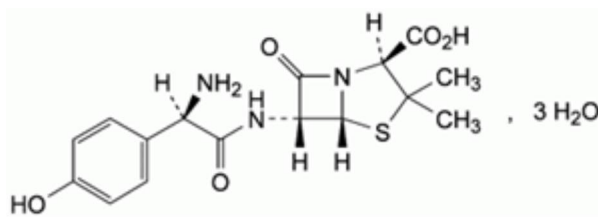
II.2.1 Amoxicillin-trihidrát

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

Nemzetközi szabadnév (INN): amoxicillin trihidrát

Kémiai név: (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7oxo-4-tia-1-azabiciklo[3.2.0]heptán-2-karboxilsav trihidrát

Szerkezet:



Az amoxicillin-trihidrát fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben kevésbé oldódik; etanolban (96 %) alig oldódik; zsíros olajokban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula négy kiralitáscentrumot tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

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 szennyezésekre, TSE mentesítésre és újvizsgálati 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 készítménygyártó.

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

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

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

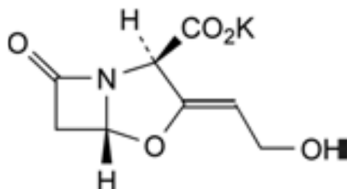
II.2.2 Kálium-klavulanát porhígítás

A kálium-klavulanát porhígítás hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP-ek formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): kálium-klavulanát porhígítás

Kémiai név: kálium (2R,3Z,5R)-3-(2-hidroxietilidén)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptán-2-karboxilát

Szerkezet:



A kálium-klavulanát porhígítás fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben bőségesen oldódik; etanolban (96 %) kevésbé oldódik; acetonban alig oldódik. A molekula két kiralitáscentrumot tartalmaz és polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárások során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer-maradékokra és a csomagolóanyagra illetve gyártás-specifikus oldószer-maradékokra, szennyezésekre, TSE mentesítésre és újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók 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 jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt illetve a kérelmező által benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, 22 x 10 mm nagyságú, hosszúkas, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott filmtabletta. A filmtablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

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

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez 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 a tablettagban: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, kroszpovidon (A típus), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium. A filmbevonat makrogol 6000-t, bázisos butil-metakrilát-kopolimert, talkumot, titán-dioxidot (E171), tisztított vizet és izopropil-alkoholt tartalmaz.

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 szennyezésprofil- és a 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (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 mellékeltek.

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 2 éves lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: legfeljebb 25 °C-on tárolandó, nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban. A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Axocil-DUO 875 mg/125 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 készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. Forgalomban lévő, referens gyógyszerrel való bio-egyenértékűség igazolására alapozott.

Az amoxicillin és a klavulánsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/kockázat arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal nem volt szükség. 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. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

III.2 Farmakológia

Az amoxicillin félszintetikus penicillin (béta-laktám antibiotikum), mely a bakteriális peptidoglikán bioszintézis folyamatában egy vagy több enzimet gátol (ezeket gyakran penicillin-kötő fehérjének – penicillin-binding proteins, PBP – nevezik). A peptidoglikán a bakteriális sejtfal szerves része és a peptidoglikán szintézis gátlása gyengíti a sejtfalat, amit rendszerint a sejt lízise és a baktérium pusztulása követ.

Az amoxicillin érzékeny a rezisztens baktériumok által termelt béta-laktamázok bontó hatására, így önmagában az amoxicillinnek a hatásspektrumába az ilyen enzimeket termelő mikroorganizmusok nem tartoznak bele.

A klavulánsav a penicillinekkel szerkezetileg rokon béta-laktám, és egyes béta-laktamáz enzimek inaktiválásával akadályozza meg az amoxicillin inaktiválódását. A klavulánsav önmagában nem fejt ki klinikailag hasznos antibakteriális hatást.

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta az amoxicillint és klavulánsavat 7:1 arányban tartalmazó készítmények csoportjába tartozik.

III.3 Farmakinetika

A hatóanyagokra 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 hatóanyagokra vonatkozó új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

I.1 III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, 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 nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az amoxicillin és a klavulánsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta amoxicillin/klavulánsavra érzékeny baktériumok által okozott fertőzések kezelésére javallott.

A kérelem hivatkozó, generikus, forgalomban lévő referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik. A beadvány klinikai része tehát erre és irodalmi összefoglalókra szorítkozik.

IV.2 Farmakinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az amoxicillin és a klavulánsav vizes oldatban fiziológiás pH-nál teljes mértékben disszociál. *Per os* adva mindkét komponens gyorsan és jól felszívódik. Az amoxicillin/klavulánsav bevétele az étkezés megkezdésekor ajánlott az optimális felszívódás érdekében.

Per os alkalmazást követően az amoxicillin és a klavulánsav biohasznosulása közel 70%. Mindkét komponensnek hasonló a plazmaprofilja, és a plazma csúskonzentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges idő mindkét esetben kb. 1 óra.

A plazmában található összes klavulánsav kb. 25%-a és a plazmában található összes amoxicillin 18%-a kötődik fehérjéhez. A látszólagos megoszlási térfogat 0,3-0,4 l/kg körül van az amoxicillin, és kb. 0,2 l/kg a klavulánsav esetében.

Intravénás alkalmazást követően mind az amoxicillint, mind a klavulánsavat kimutatták az epehólyagban, a hasi szervek szöveteiben, a bőr-, zsír- és az izomszövetekben, továbbá a synovialis és a peritoneális folyadékokban, az epében és a gennyben. Az amoxicillin nem penetrál kellő mértékben a cerebrospinális folyadékba.

Az amoxicillin – mint a legtöbb penicillin – kimutatható az anyatejben. Nyomokban a klavulánsav is kimutatható az anyatejben. Mind az amoxicillin, mind a klavulánsav átjut a placentán.

Az amoxicillin részben a vizelettel ürül, a kezdő adag 10-25%-ának megfelelő mennyiségű inaktív penicillinsav formájában. A klavulánsav emberben jelentős mértékben metabolizálódik, és a vizelettel, a széklettel, valamint szén-dioxid formájában kilégzés útján távozik.

Az amoxicillin főként a vesén keresztül választódik ki, ugyanakkor a klavulánsav renális és nem renális úton egyaránt eliminálódik.

Az amoxicillint és klavulánsavat 7:1 arányban tartalmazó készítmények nem ajánlottak olyan betegeknek, akik kreatinin-clearance-e kisebb, mint 30 ml/perc, mivel nincsenek dózismódosítási ajánlások.

Májkárosodásban szenvedő betegeknek a készítmény fokozott elővigyázatossággal adható, a májfunkció rendszeres monitorozása mellett.

A 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezelésére ez a készítmény nem ajánlott.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta (mint teszt-készítmény) referens készítménnyel (Augmentin 875 mg/125 mg film-coated tablets, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV) való bioegyenértékűséget biohasznosulási vizsgálattal igazolták.

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett, éhgyomri vizsgálat, legalább hét nap ki-mosási periódussal, egészséges felnőtt önkénteseknél.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP követelményeknek, az ICH útmutatóknak és a Helsinki Deklarációnak.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozzák meg a vizsgálati és a referencia készítmények esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: c_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} a két hatóanyagra vonatkozóan;
- további farmakokinetikai paraméterek: t_{max} , K_{el} , $t_{1/2}$, $100 (AUC_{0-t}/AUC_{0-inf})$.

A bioegyenértékűség megállapításához szükséges farmakokinetikai paraméterek, 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 bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha a két elsődleges farmakokinetikai paraméter és ezek 90%-os konfidencia-intervallumai a 80,00 -125,00% intervallumba estek.

Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

Amoxicillin

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R) (%)	Konfidencia-intervallum (%)
c_{max}	96,3	89,73-103,45
AUC_{0-t}	92,6	85,66-100,13
AUC_{0-inf}	92,8	85,87-100,33

Klavulánsav

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R) (%)	Konfidencia-intervallum (%)
C_{max}	98,7	84,41-115,46
AUC_{0-t}	104,5	89,40-122,04
AUC_{0-inf}	104,4	89,54-121,66

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

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.

IV.3 Farmakodinámia

Az amoxicillin/klavulánsav hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében erre nincs szükség.

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, mellékhatás-profiljuk 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

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Hiperszenzitivitás. Májműködés romlása.
Fontos lehetséges kockázatok	Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP). Antibiotikum kezeléssel összefüggő colitis. Neonatális nekrotizáló enterocolitis (az amoxicillin-klavulánsav profilaktikus alkalmazásakor nőknél a magzatburok korai megrepedésekor). Hatástalanság rezisztencia következtében.
Hiányzó információ	Expozíció terhesség alatt. Expozíció anyatejen keresztül. Expozíció gyermekeknél 2 év alatt (875 mg / 125 mg).

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.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés 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 közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7. A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereknél további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a vizsgálatban referens készítményként szereplő Augmentin 875 mg/125 mg filmtablettával (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV) a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az amoxicillin/klavulánsav készítménye. A kért javallatok felnőttek és gyermekek esetén:

- akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált);
- akut otitis media;
- krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált);
- közösségben szerzett pneumonia;
- cystitis;
- pyelonephritis;
- bőr- és lágyrészfertőzések, főként a cellulitis, az állatharapások, a kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok;
- csont- és ízületi fertőzések, főként az osteomyelitis.

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

Az Axocil-DUO 875 mg/125 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az Augmentin 875 mg/125 mg filmtablettával igazolták.

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: