



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:

Azibiot

**20 mg/ml, 40 mg/ml por
belsőleges szuszpenzióhoz**

(azitromicin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Krka d.d.

Kelt: 2017. április 26.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	11
I. Bevezetés	12
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	13
II.2 Hatóanyag	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia.....	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	18
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság.....	19
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	20
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	20
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	21
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	22
V.2 Osztályozás	22
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	22
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Azibiot 20 mg/ml és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 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 Krka d.d.

A készítmény hatóanyaga az azitromicin. 1 ml Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 20 mg azitromicint tartalmaz (20,96 mg azitromicin-dihidráttal formájában). 1 ml Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 40 mg azitromicint tartalmaz (41,93 mg azitromicin-dihidráttal formájában).

Az elkészített szuszpenziók 5 ml többletet tartalmaznak a maradéktalan adagolás elérése érdekében.

Egyéb összetevők (segédanyagok): szacharóz, hidroxipropilcellulóz, vízmentes trinátrium-foszfát, xantángumi, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, banánaroma (szacharóz), vadcseresznye-aroma (szacharóz), vaníliaaroma.

Mindkét hatáserősségű Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény fehér vagy csaknem fehér színű por, amely vízzel való elkészítést követően halványsárga vagy barnássárga színű, homogén szuszpenzió.

A szuszpenziók megfelelő méretű üvegekben kerülnek forgalomba. A csomagolás egy 10 ml-es, 0,25 ml-enkénti osztásokkal ellátott, polietilén/polipropilén adagolófecskendőt és adaptert tartalmaz.

Az Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény (a továbbiakban: Azibiot) hatóanyaga, az azitromicin a makrolid antibiotikumok csoportjába tartozik. A gyógyszer a következő, baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazható:

- melléküregek heveny bakteriális fertőzései;
- heveny bakteriális középfül-gyulladások;
- mandula-és torokgyulladás,
- krónikus hörgőgyulladás heveny bakteriális felülfertőződése;
- enyhétől mérsékelt súlyosságú, közösségben szerzett tüdőgyulladás;
- enyhétől mérsékelt súlyosságú bőr- és lágyrészfertőzések, például szőrtüszőgyulladás, a bőr mélyebb rétegeinek gyulladása (cellulitisz), orbánc;
- a vizeletet a húgyhólyagból kivezető cső (húgycső) vagy a méhnyak (cervix) *Chlamydia trachomatis* nevű baktérium okozta fertőzése.

Tudnivalók az Azibiot szedése előtt

Ne szedje az Azibiot-ot, aki allergiás az azitromicinre vagy más makrolid antibiotikumra, mint például az eritromicinre vagy a klaritromicinre, ketolid antibiotikumokra, illetve a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Azibiot szedése előtt beszélni kell a kezelőorvossal, ha a betegnek:

- bizonyos szívbetegsége van (úgynevezett „QT megnyúlás”, ami EKG vizsgálattal mutatható ki) vagy, ha a szív elektromos működését befolyásoló gyógyszereket szed;
- lassú vagy rendellenes a szívverése, szívelégtelensége van,
- vérének elektrolitszintje eltér a normálistól, különösen túlságosan alacsony kálium- vagy a magnéziumszint esetén;
- egyéb olyan gyógyszereket szed, amelyek bizonyos kóros EKG elváltozásokat okoznak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Azibiot” című részt);
- súlyos veseproblémája van;
- súlyos májproblémája van: kezelőorvosa ellenőrizheti a májműködését vagy leállíthatja a kezelést;
- egy újabb fertőzés tünetei jelentkeznek. Antibiotikum-kezelés folyamán előfordulhat arra nem érzékeny kórokozók, köztük gombák okozta fertőzés;
- ergot-származékot rendeltek, pl. ergotamint (ami migrén kezelésére szolgál), mivel ezen gyógyszerek azitromicinnel történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Azibiot” című részt). Egyidejű alkalmazás esetén úgynevezett ergotizmus léphet fel (potenciálisan súlyos tünetegyüttes, mely a végtagok zsibbadásával, izomgörcsrel, fejfájással, görcsökkel, hasi és mellkasi fájdalommal jár);
- bizonyos típusú izomgyengesége van, amit miaszténia grávisznak neveznek.

Ritkán beszámoltak az arc-, a száj- és a torok vizenyős duzzanatával járó (esetenként halálos kimenetelű) súlyos túlérzékenységi reakciókról. Aki a fenti tüneteket tapasztalja, hagyja abba az Azibiot szedését, és azonnal forduljon orvoshoz.

Az antibiotikumok megváltoztathatják a normál bélflórát, így hasmenést okozhatnak, amely súlyos bélgyulladás jele is lehet. Vizes vagy véres széklettel járó, súlyos és tartósan fennálló hasmenés jelentkezése esetén értesíteni kell a kezelőorvost. Nem szabad szedni semmilyen gyógyszert a hasmenés kezelésére, kivéve, ha ezt a kezelőorvos tanácsolta.

Egyéb gyógyszerek és az Azibiot

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez különösen fontos, ha a beteg az alábbi gyógyszereket szedi:

- ergot-származékok, pl. ergotamin vagy dihidroergotamin (migrén és csökkent véráramlás kezelésére szolgál);
- ciklosporin (bőrbetegségek, reumatoid arthritis kezelésére vagy beültetett szervek kilökődésének meggátlására használt gyógyszer);
- atorvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére használt gyógyszer);
- teofillin (légzési problémákra);
- warfarin vagy bármely hasonló véralvadásgátló gyógyszer;
- digoxin (szívproblémákra);
- zidovudin, nelfinavir (HIV-fertőzés kezelésére használatos gyógyszer);
- rifabutin (HIV-fertőzés vagy tuberkulózis kezelésére használatos gyógyszer);
- flukonazol (gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszer);
- a savkötőknek nevezett (a gyomorsavat közömbösítő) gyógyszerek. Az Azibiot-ot a savkötő bevétele előtt legalább 1 órával vagy utána 2 órával kell bevenni;

- metilprednizolon (reumatoid arthritisz vagy az ízületek egyéb gyulladásainak kezelésére használatos gyógyszer, ami asztmára és túlérzékenységi reakciókra is használatos);
- asztemizol (az allergia kezelésére használatos gyógyszer);
- triazolám és midazolám (nyugtatók);
- az alábbi gyógyszerek egyidejű alkalmazása súlyos szívproblémákat idézhet elő (ami elektrokardiogrammon (EKG) észlelhető):
 - szívritmust szabályozó, úgynevezett antiaritmiás szerek (pl. kinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron, szotalol),
 - ciszaprid (gyomorbántalmak kezelésére szolgáló gyógyszer),
 - terfenadin (allergia kezelésére szolgáló gyógyszer),
 - egyes elmebetegségek kezelésére alkalmazott szerek (antipszichotikumok, pl. pimozid),
 - bizonyos depresszió elleni gyógyszerek (triciklusos antidepresszánsok, pl. citaloprámm),
 - egyes kórokozók elleni szerek (antibiotikumok, pl. moxifloxacin, levofloxacin).

Az Azibiot egyidejű bevétele étellel és itallal

Ez a gyógyszer étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, mert az nem befolyásolja az azitromicin felszívódását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Az azitromicin tekintetében terhes nőknél történő alkalmazásra nem végeztek vizsgálatokat. Mivel az azitromicin terhesség alatt történő alkalmazásának biztonságossága még nem bizonyított, emiatt az orvos az Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítményt csak az előny/kockázat gondos mérlegelése után írja fel.

Az azitromicin emberben kiválasztódik az anyatejbe. Szoptató anyáknál nem végeztek megfelelő és szakszerűen ellenőrzött klinikai vizsgálatokat, ezért szoptatás alatt azitromicin kezelés nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azitromicin gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az Azibiot azonban okozhat szédülést. Aki szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Az Azibiot szacharózt és nátriumot tartalmaz

A szuszpenzió 6,5 ml-enként 5 gramm szacharózt tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni cukorbetegknél.

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetette arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

15,6 ml szuszpenzió 1 mmol (vagy 23 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni kontrollált nátrium-diéta esetén.

Hogyan kell alkalmazni az Azibiot-ot?

A készítmény ajánlott adagja:

- 20 mg/ml hatásereősség:
 - o 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők: a napi mennyiséget a gyermek testtömege szerint számítják ki, ami 3 vagy 5 napos kúrában szedhető.
 - o Az 1 éves kor alatti gyermekekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezért az azitromicin alkalmazása ennél a korosztálynál nem ajánlott.
- 40 mg/ml hatásereősség:
 - o Felnőttek és 45 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők: az azitromicin teljes adagja 1500 mg, ami 3 vagy 5 napos kúrában szedhető:
 - 3 napos kúra: naponta egyszer 12,5 ml (500 mg);
 - 5 napos kúra:
 - első nap naponta egyszer 12,5 ml (500 mg),
 - a 2-3-4. és 5. nap naponta egyszer 6,25 ml (250 mg).
 - A húgycső- és a méhnyak Chlamydia okozta fertőzéseinek kezelésére a kúra egy napig tart: naponta egyszer 25 ml (1000 mg).

A 20 mg/ml hatásereősség adagolása:

3 napos kúra	
Testtömeg	Az 1-3. napon
10 kg	5 ml (100 mg)
12 kg	6 ml (120 mg)

5 napos kúra		
Testtömeg	Az 1. napon	A 2-5. napon
10 kg	5 ml (100 mg)	2,5 ml (50 mg)
12 kg	6 ml (120 mg)	3 ml (60 mg)

A 40 mg/ml hatásereősség adagolása:

3 napos kúra	
Testtömeg	Az 1-3. napon
10 kg	2,5 ml (100 mg)
12 kg	3 ml (120 mg)
14 kg	3,5 ml (140 mg)
16 kg	4 ml (160 mg)
17 – 25 kg	5 ml (200 mg)
26 – 35 kg	7,5 ml (300 mg)
36 – 45 kg	10 ml (400 mg)
>45 kg	12,5 ml (500 mg)

5 napos kúra		
Testtömeg	Az 1. napon	A 2-5. napon
10 kg	2,5 ml (100 mg)	1,25 ml (50 mg)
12 kg	3 ml (120 mg)	1,5 ml (60 mg)
14 kg	3,5 ml (140 mg)	1,75 ml (70 mg)
16 kg	4 ml (160 mg)	2 ml (80 mg)
17 – 25 kg	5 ml (200 mg)	2,5 ml (100 mg)
26 – 35 kg	7,5 ml (300 mg)	3,75 ml (150 mg)
36 – 45 kg	10 ml (400 mg)	5 ml (200 mg)
>45 kg	12,5 ml (500 mg)	6,25 ml (250 mg)

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében esetleg módosítania kell a szokásos adagot, ezért tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a betegnek vese- vagy májproblémája van.

Adagolás időseknek: időseknél is a felnőttekre vonatkozó adagok alkalmazhatók.

Az alkalmazás módja

Használat előtt alaposan fel kell rázni.

A készítmény étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, mert az nem befolyásolja az azitromicin felszívódását.

A gyógyszert naponta egyszer kell bevenni. A kétféle hatáserősségű szuszpenzió elkészítésének, az adag kimérésének és bevételének (beadásának), az adagolófecskendő tisztításának leírása a beteg tájékoztatóban található.

Mi történik, ha a beteg az előírtnál több Azibiot-ot vett be?

Rosszul érezheti magát. Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Vigye magával a megmaradt szuszpenziót is. A túladagolás tünetei lehetnek: erős hányinger, hányás és hasmenés, valamint átmeneti hallásvesztés.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Azibiot-ot?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Aki elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azonnal, amint eszébe jut. Ha közel van a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és folytassa a maradék gyógyszer szedését az eredeti adagolási utasítás szerint.

Abbahagyható-e idő előtt abbahagyja az Azibiot szedése?

A beteg ne hagyja abba a gyógyszer szedését idő előtt. Még ha jobban is érzi magát, fontos, hogy a gyógyszert a kezelőorvos által előírt ideig szedje.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Azibiot is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a mellékhatások többnyire enyhék vagy mérsékeltek, és a kezelés abbahagyásakor megszűnnek.

Az alábbi mellékhatások – ritka, súlyos allergiás reakciók – észlelésekor abba kell hagyni a gyógyszer szedését, és azonnal a kezelőorvoshoz fordulni, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához:

- a kéz-, láb-, boka-, arc-, ajkak-, száj vagy a torok vizenyős duzzanata;
- nyelési vagy légzési problémák;
- súlyos bőrreakciók, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (súlyos bőrkiütés) és egyéb súlyos bőrkiütéseket, amelyek hólyagosak vagy hámlóak lehetnek (toxikus epidermális nekrozis);
- súlyos, állandóan fennálló hasmenés, kifejezetten abban az esetben, ha vér vagy nyák található a székletben (ez álhártyás vastagbél-gyulladás lehet, amely egyfajta bélgyulladás).

További bejelentett mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet): hasmenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- hányás, hasi fájdalom, hányinger,
- a fehérvérsejtek számának változása,
- egyéb vérvizsgálati értékek változása (a vér bikarbonátszintjének csökkenése).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szájüreg és a hüvely gombás fertőzése (kandidiázis),
- tüdőgyulladás, baktériumok okozta torokgyulladás, a gyomor-bélrendszer gyulladása, légzési rendellenességek, az orr nyálkahártyájának gyulladása,
- a fehérvérsejtek számának változása (leukopénia, neutropénia, eozinofília),
- a szemhéj, az arc vagy az ajkak duzzanata (angioödéma), allergiás reakciók,
- étvágytalanság,
- idegesség, álmatlanság,
- szédülés, aluszékonyság, az ízérzés megváltozása, bizsergő, illetve tűszúrásszerű érzés (érzékszavar),
- látáskárosodás,
- fülbetegségek, forgó jellegű szédülés (vertigo),
- szívdobogás-érzés,
- hóhullám,
- nehézlégzés, orrvérzés,
- székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar, a gyomornyálkahártya gyulladása, nyelési nehézség, puffadás, szájszárazság, bőfőgés (eruktáció), szájüregi fekély, fokozott nyáleválasztás,
- bőrkiütés, viszkető csalánkiütés, bőrgyulladás, száraz bőr, rendellenesen fokozott izzadás,

- degeneratív ízületi megbetegedés (oszteoarthritisz), izomfájdalom, hátfájdalom, nyaki fájdalom,
- vizeletürítési nehézség, vesefájdalom,
- rendellenes menstruáció, a here rendellenességei,
- ödéma, gyengeség, rossz közérzet, fáradtság, arcödéma, mellkasi fájdalom, láz, fájdalom, perifériás ödéma,
- a májenzimszintek és vérvizsgálati értékek változása,
- a kezelés miatt kialakuló szövődmények.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- izgatottság érzése,
- rendellenes májfunkció, a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése,
- fényérzékenységi bőrreakciók.

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

- álhártyás vastagbélgyulladás,
- a vörösvérsejtek számának csökkenése a sejtek pusztulása miatt (hemolitikus anémia), a vérlemezkék számának csökkenése,
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- agresszivitás, szorongás érzése, akut zavartság (delírium), hallucináció,
- ájulás,
- görcsrohamok,
- érzéscsökkenés,
- hiperaktivitás érzése,
- a szaglás megváltozása, illetve elvesztése,
- ízérzés elvesztése,
- izomgyengeséggel járó betegség (miaszténia grávisz) ,
- halláskárosodás, beleértve a süketiséget vagy a fülzúgást is,
- életveszélyes szívritmuszavar, rendellenes EKG (QT-szakasz megnyúlása),
- alacsony vérnyomás,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- a nyelv elszíneződése,
- májproblémák: májelégtelenség, amely ritkán halálhoz vezethet, májsejtelhalás, májgyulladás (hepatitisz),
- súlyos allergiás bőrreakciók (toxikus epidermális nekrózis, eritéma multiforme, Stevens-Johnson szindróma),
- ízületi fájdalom,
- vesegyulladás és akut veseelégtelenség.

A Mycobacterium Avium komplex (MAC) által okozott betegség megelőzésével vagy kezelésével valószínűleg vagy esetleg kapcsolatba hozható mellékhatások:

Nagyon gyakori:

- hasmenés,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- bélgázosság,
- kellemetlen érzés a hasi tájékon,
- laza széklet.

Gyakori:

- étvágytalanság,
- szédülés,
- fejfájás,
- bizsergés és tűszúrásszerű érzés vagy zsibbadás (érezszavar),
- az ízérzés megváltozása,
- látáskárosodás,
- sükettség,
- bőrkkiütés és viszketés,
- ízületi fájdalom,
- fáradtság.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- érzéscsökkenés,
- halláskárosodás, fülzúgás,
- szívdobogás-érzés,
- májgyulladás,
- súlyos allergiás bőrreakciók (Stevens-Johnson szindróma),
- fényérzékenység, bőrreakció,
- gyengeség,
- rossz közérzet.

Hogyan kell az Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítményt tárolni?

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Elkészítés után:

- az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz: az elkészített szuszpenzió 5 napig tárolható, legfeljebb 25°C-on.
- az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz:
 - o a 20 ml és 27,5 ml szuszpenziót tartalmazó üveg: az elkészített szuszpenzió 5 napig tárolható, legfeljebb 25°C-on;
 - o a 35 ml és 42,5 ml szuszpenziót tartalmazó üveg: az elkészített szuszpenzió 10 napig tárolható, legfeljebb 25°C-on.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Azibiot 20 mg/ml és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. december 1-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 generikus, családbővítési kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmények forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Krka d.d., Novo mesto (Szlovénia).

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménynek a referencia gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referencia készítmény Zithromax Trockensaft 600 mg, 200 mg/5 ml powder for oral suspension (Pfizer Pharma GmbH, Németország) volt, mely Magyarországon a Sumamed Forte 200 mg/5 ml por sziruphoz készítménynek felel meg, és 1996 óta van forgalomban. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítményre is kiterjeszthető

A készítmények hatóanyaga az azitromicin.

Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmények javallatai felső légúti, alsó légúti fertőzések, bőr- és légyszövetfertőzések, valamint a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szövődménymentes húgycsőgyulladás és méhnyakgyulladás.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerkészítmények azitromicin-dihidráatot tartalmaznak hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Zithromax 200 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz (Pfizer Pharma GmbH) volt.

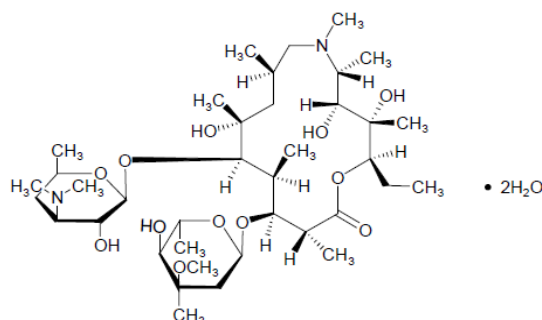
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): azitromicin (Ph. Eur.: 01/2011:1649)

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

Szerkezet:



Az azitromicin-dihidrát fehér vagy csaknem fehér por. Vízben gyakorlatilag nem oldódik; etanolban és diklórmetánban bőségesen oldódik.

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

A CEP tanúsítványt alátámasztó dokumentációban 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 a készítménygyártó megfelelően jellemezte.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termék külleme: fehér vagy majdnem fehér színű por.

Csomagolás: PP/PE gyermekbiztos és garanciazáras csavaros kupakkal ellátott, Ph. Eur. III-as típusú, barna színű üvegben. A csomagolás egy 10 ml-es, 0,25 ml-enkénti osztásokkal ellátott, PE/PP adagolófecskendőt és adaptert tartalmaz

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális (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 összetevőket tartalmazza: szacharóz, hidroxipropilcellulóz, vízmentes trinátrium-foszfát, xantángumi, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, banánaroma (szacharózt tartalmaz), vadcsersznye-aroma (szacharózt tartalmaz), vaníliaaroma.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek.

A készítmények mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség kórokozójától (TSE) – 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 GMP-nek való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása

az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási 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 termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt. A nedvességtől való védelem érdekében a készítmények az eredeti csomagolásban tárolandók, különleges tárolási hőmérsékletet nem igényelnek. Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény, valamint a 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz esetén a 20, 27,5 ml szuszpenziót tartalmazó üveg elkészítés után: 5 napig tárolható, legfeljebb 25 °C-on tárolva; a 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz esetén a 35, 42 ml szuszpenziót tartalmazó üveg elkészítés után 10 napig tárolható, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmények 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 hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. Forgalomban lévő, referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség bizonyítására alapozott.

Az azitromicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/kockázat 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 hatóanyag 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.

I.1 III.2 Farmakológia

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

III.3 Farmakinetika

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

III.4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (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 azitromicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Azibiot 20 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz és az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmények azitromicinre érzékeny kórokozók által okozott fertőzések kezelésére javallottak.

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

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménynek a referens készítménnyel (Zithromax Trockensaft 600 mg, 200 mg/5 ml powder for oral suspension, Pfizer Pharma GmbH, Németország) való bioegyenértékűséget biohasznosulási vizsgálattal igazolták.

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisé, kétkarú, kétperiódusú, keresztezett, éhgyomri vizsgálat, megfelelő nap kimosási periódussal, egészséges felnőtt önkénteseknél.

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

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

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: c_{max} , AUC_{0-72} ;
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , K_{el} , $t_{1/2}$.

A bioegyenértékűség megállapításához szükséges elsődleges és másodlagos 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.

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R) (%)	Konfidencia-intervallum (%)
AUC ₀₋₇₂	99,38	94,04-105,02
C _{max}	99,89	91,40-109,17

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.

A vizsgálati eredmények kiterjesztése a 20 mg/ml-es hatáserősségre

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 20 mg/ml azitromicint tartalmazó Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítményre is kiterjeszthető volt, mert a kért 20 mg/ml hatáserősségre teljesült az összes, biowaiver elfogadáshoz szükséges kritérium.

IV.3 Farmakodinámia

Az azitromicin 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	Szívritmuszavar, torsade de pointes, megnyúlt QT szakasz, többek között gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás a QT intervallumot tudottan meghosszabbító hatóanyagokkal
	Májkárosodás
	<i>Clostridium difficile</i> -hoz társuló hasmenés
	Anaphylaxia
	Súlyos cután nemkívánatos reakciók (SCAR-ok)
	Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás digoxinnal és ciklosporinnal
	Halláskárosodás
Fontos lehetséges kockázatok	Új myasthenia gravis megbetegedés, vagy myasthenia gravis exacerbációja
	Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások ergot-származékokkal, teofillinnel és kumarin-típusú orális véralvadástlókcal
Hiányzó információ	Újszülöttek és 1 év alatti csecsemők*
	Terhesség és szoptatás

*Csak a belsőleges szuszpenzióhoz való por *Alkalmazási előírásában* szerepel.

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 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 embereknél további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény bioegyenértékűségét a vizsgálatban referencia készítményként szereplő Zithromax Trockensaft 600 mg, 200 mg/5 ml powder for oral suspension (Pfizer Pharma GmbH, Németország) a kérelmező bizonyította. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 20 mg/ml azitromicint tartalmazó Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítményre is kiterjeszthető.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az azitromicin két, különböző hatáserősségű generikus készítménye. A kért javaslat: felső légúti, alsó légúti fertőzések, bőr- és lágyrészfertőzések, valamint a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szövődménymentes húgycsőgyulladás és méhnyakgyulladás.

Az Azibiot 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény bioegyenértékűségét a vizsgálatban referencia készítményként szereplő Zithromax Trockensaft 600 mg, 200 mg/5 ml powder for oral suspension (Pfizer Pharma GmbH, Németország) a kérelmező bizonyította. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 20 mg/ml azitromicint tartalmazó Azibiot por belsőleges szuszpenzióhoz készítményre is kiterjeszthető.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.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: