

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju (azitromicin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Azibiot ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni lijeka Azibiot, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Azibiot i za što se koristi?

Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku Zithromax 200 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju odobrenom u EU. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju je hibridni generički lijek jer referentni lijek s kojim je napravljena studija bioekvivalencije nije odobren u jačini od 20 mg/ml.

Azibiot je antibiotik iz skupine makrolida.

Koristi se za liječenje brojnih infekcija (upala), uključujući infekcije poput bronhitisa, izvanbolnički stečene pneumonije, upale krajnika (tonzilitis), upale ždrijela (faringitis) i upale sinusa (sinusitis), ali i u liječenju infekcija uha (otitis media), infekcija kože i mekih tkiva te spolno prenosivih bolesti uzrokovanih mikroorganizmima koji se zovu *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Kako djeluje Azibiot?

Djelatna tvar lijeka je azitromicin. Azitromicin ima antibakterijski učinak zbog reverzibilnog vezanja na 50S ribosomsku podjedinicu u bakterijskoj stanici, čime uzrokuje inhibiciju sinteze proteina.

#### Kako se primjenjuje Azibiot?

Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka.

Preporučena ukupna doza u odraslih i djece teže od 45 kg je 1500 mg, raspoređena u doze tijekom 3 ili 5 dana.

Preporučena ukupna doza u djece je 30 mg na svaki kilogram tjelesne mase. Ukupna doza se raspoređuje u pojedinačne dnevne doze kroz 3 dana ili 5 dana liječenja.

Lijek je potrebno dobro protresti prije uporabe, a može se uzeti s hranom ili natašte.

Azibiot je potrebno uzeti jedanput na dan, svakoga dana u isto vrijeme. Ukupna doza tijekom cijelog liječenja u djece ne smije premašiti 1500 mg.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Azibiot?**

Budući da je Azibiot generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom *Zithromax*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Azibiot?**

Budući da je Azibiot generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Azibiot može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je lijek Azibiot odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Azibiot odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Zithromax*. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Azibiot veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Azibiot?**

Kako bi se osiguralo da se Azibiot koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Azibiot**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 20. lipnja 2017. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Azibiot 500 mg filmom obložene tablete.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Azibiot, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u studenom 2017.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju  
Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju  
(azitromicin)**

**Datum: Studeni 2017.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju, nositelja odobrenja KRKA-FARMA d.o.o., dana 20. lipnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje bakterijskih infekcija izazvanih mikroorganizmima osjetljivim na azitromicin.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar je azitromicin, makrolidni antibiotik koji pripada skupini azalida. Mehanizam djelovanja azitromicina jest inhibicija sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50s podjedinicu ribosoma.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju dano je na temelju članka 29. odnosno 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje ovog lijeka u promet temeljen je na dokazu da je on generički lijek referentnog lijeka *Zithromax 200 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju*, nositelja odobrenja Pfizer Limited, odobrenog u EU, prvi puta 1992. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedan mililitar oralne suspenzije sadrži 20 mg odnosno 40 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Prašak za oralnu suspenziju je bijele ili gotovo bijele boje, pakiran je u staklenim bocama sa sigurnosnim PP/PE zatvaračem za djecu sa sigurnosnim prstenom.

Lijek u dozi od 20 mg/ml pakiran je u staklenoj bočici koja sadrži 16.38 g praška dok je lijek u dozi od 40 mg/ml pakiran u staklenim bočicama sa četiri različite količine praška, 12.6 g, 18.9 g, 25.2 g ili 31.5 g praška. U svaku bočicu potrebno je dodati određenu količinu pročišćene vode kako bi se dobila odgovarajuća doza lijeka.

Količina pročišćene vode koju je potrebno dodati u svaku bočicu navedena je u Sažetku opisa svojstava lijeka.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je azitromicin dihidrat i opisana je u Europskoj farmakopeji.

Azitromicin dihidrat je bijeli do gotovo bijeli prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u etanolu i metilenkloridu.

Za djelatnu tvar azitromicin dihidrat korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati

za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za azitromicin dihidrat postavljen je u skladu s Ph.Eur. monografijom, CEP-om i zahtjevom proizvođača djelatne tvari. Dostavljeni certifikati analize u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Podaci o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari obuhvaćeni su CEP-om.

### **II.3 Lijek**

Oralna suspenzija je blijedo žute do smeđe – žute boje. Osim djelatne tvari lijek sadrži i saharozu, hidroksipropilcelulozu, bezvodni tribazični natrijev fosfat (E339), ksantansku gumu, koloidni bezvodni silicijev dioksid te aromu banane, divlje trešnje i vanilije.

Cilj razvoja formulacije je bio razviti lijek koji je sličan referentnom lijeku *Zithromax* na kojem su provedene i studije bioekvivalencije. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije. Razvoj je započet s jačinom od 40 mg/ml. Sastav pomoćnih tvari temeljio se na sastavu referentnog lijeka *Zithromax*. Lijek sadrži iste pomoćne tvari kao i referentni lijek uz dodatak silicijevog dioksida. Na temelju rezultata dobivenih za fizikalne karakteristike praška u odnosu na referentni lijek odabrana je konačna formulacija lijeka.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka za svaku jačinu zasebno s istim parametrima ispitivanja i dozvoljenim granicama odstupanja.

Priloženi su rezultati analize za validacijske serije lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće. Rezultati ispitivanja su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i pokazuju ujednačenu kvalitetu lijeka.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti za po 3 serije obje jačine praška pakirane u predloženi spremnik. Ispitivanja „*cyclisation*“ i fotostabilnosti pokazala su da nagle promjene u temperaturi (smrzavanje i odmrzavanje) kao i svjetlo ne utječu na kakvoću lijeka opremljenog u HDPE spremnik te time niti na lijek opremljen u predloženo pakiranje. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti odobren je rok valjanosti lijeka od 2 godine u originalnom spremniku zbog zaštite od vlage, bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti pripremljene suspenzije može se zaključiti da ne dolazi do razgradnje djelatne tvari te je potvrđen rok valjanosti suspenzije od 5 dana (bočice 15ml, 20ml i 22,5ml) i 10 dana (bočice s 30 ml i 37,5 ml) na temperaturi ispod 25°C.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Budući je djelatna tvar azitromicin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište predstavljati veći rizik za okoliš.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

### IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijekova Azibiot 20 mg/ml i 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju u promet dostavljeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije. Ispitivanje je provedeno s dozom lijeka od 40 mg/ml. Prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, jedno ispitivanje u uvjetima natašte (“fasting”) je prihvatljivo, jer je u SPC-u za referentni lijek navedeno da se može uzimati sa i bez hrane i riječ je o formulaciji s trenutnim oslobađanjem. S obzirom da su ispunjeni određeni potrebni preduvjeti, za nižu jačinu lijeka Azibiot, ispitivanje bioekvivalencije nije dodatno provedeno, već su podaci ekstrapolirani s više jačine. Izuzeće ispitivanja bioekvivalencije za jačinu 20 mg/ml prihvaćeno je s obzirom da je dokazana linearnost djelatne tvari u traženom rasponu doza. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju uspoređen je s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zithromax 200 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju*, nositelja odobrenja Pfizer Pharma GmbH.

#### Ispitivanje provedeno primjenom jedne doze natašte

Provedeno je ispitivanje bioraspodjelivosti azitromicina primjenom jedne doze ispitivanog i referentnog lijeka. Nakon posta 10 sati prije primanja lijeka, ispitanici su primili lijek s 240 ml vode (ispitivani ili referentni, sukladno randomizacijskoj shemi). Ispitanici su dozirani u dva perioda, a period ispiranja trajao je 35 dana. Prvi uzorak krvi uzet je prije doziranja, a ostali uzorci su uzeti u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 72 sata nakon primjene lijeka. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za sva tri primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

| Tretman          | AUC <sub>0-72</sub><br>h*ng/ml | AUC <sub>0-∞</sub><br>h*ng/ml | C <sub>max</sub><br>ng/ml | t <sub>max</sub><br>h |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Ispitivani lijek | 2249.51 ± 636.62               | -                             | 355.57 ± 123.81           | 2.66 (1.00 – 5.00)    |
| Referentni lijek | 2283.68 ± 668.04               | -                             | 366.29±149.35             | 2.66 (1.33 – 5.00)    |
| *Omjer (90% CI)  | 99.38<br>(94.04 – 105.02)      |                               | 99.89<br>(91.40 – 109.17) |                       |

**AUC<sub>0-72</sub>** Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t (72h).

**AUC<sub>0-∞</sub>** Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.

**C<sub>max</sub>** Najveća koncentracija analita u plazmi.

**t<sub>max</sub>** Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

\* In-transformirane vrijednosti

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da su ispitivani lijek Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i referentni lijek Zithromax 200 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju bioekvivalentni u uvjetima natašte. S obzirom da su ispunjeni potrebni određeni preduvjeti, za nižu jačinu lijeka Azibiot, ispitivanje bioekvivalencije nije dodatno provedeno, već su podaci ekstrapolirani s više jačine.

### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Azibiot.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za *Azithromycin-HEC Pharm 500 mg film-coated tablets*, te prihvaćenog u EU.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijekovi Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički su lijekovi referentnog lijeka čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju i Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju 20. lipnja 2017. godine.