

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (azitromicin)

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

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

#### Što je Azitromicin PharmaS i za što se koristi?

Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Azitromax 500 mg powder for concentrate for solution for infusion* 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.

Ovaj lijek se koristi u liječenju infekcija mokraćnog sustava, upale sluznice maternice i jajovoda uzrokovanih bakterijama (klamidijom ili gonokokom).

Lijek je indiciran i za liječenje upale pluća kod bolesnika koji su alergični na penicilin ili koji iz nekog drugog razloga ne mogu primiti penicilin.

#### Kako djeluje Azitromicin PharmaS?

Azitromicin PharmaS pripada skupini lijekova koji se nazivaju makrolidni antibiotici, a djeluje tako da inhibira sintezu bakterijskih proteina i na taj način sprječava umnožavanje bakterija.

#### Kako se primjenjuje Azitromicin PharmaS?

Azitromicin PharmaS ne smije se primijeniti ako je bolesnik alergičan na azitromicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka, ako je bolesnik alergičan na srodne antibiotike (kao što je eritromicin) te ako bolesnica doji.

Potreban je poseban oprez kod primjene azitromicina. Upozorenja i mjere opreza odgovarajuće su opisane u uputi o lijeku.

Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka.

Azitromicin PharmaS se primjenjuje kao infuzija u venu kroz 3 sata uz koncentraciju od 1 mg/ml ili kroz 1 sat uz koncentraciju od 2 mg/ml.

Azitromicin se ne smije primjenjivati u obliku bolusa ili intramuskularne injekcije (injekcije u mišić).

Vrijeme infuzije za azitromicin ne smije biti kraće od 60 minuta.

Uobičajena doza, prilikom liječenja upale pluća je 500 mg primijenjeno jednom dnevno u venu tijekom najmanje 2 dana; nakon čega slijedi primjena azitromicina 500 mg kroz usta jednom dnevno (ukupno trajanje liječenja je 7-10 dana).

Prilikom liječenja infekcija mokraćnog sustava, sluznice maternice i jajovoda primjenjuje se 500 mg jednom dnevno u venu; nakon čega slijedi primjena azitromicina 250 mg kroz usta jednom dnevno (ukupno trajanje liječenja je 7 dana).

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Azitromicin PharmaS?**

Budući da je Azitromicin PharmaS generički lijek, koji se primjenjuje u obliku infuzije i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Azitromicin PharmaS nije bilo potrebno provesti.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Azitromicin PharmaS?**

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

Kao i svi drugi lijekovi, Azitromicin PharmaS može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je lijek Azitromicin PharmaS odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Azitromicin PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Azitromax*. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Azitromicin PharmaS 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 Azitromicin PharmaS?**

Kako bi se osiguralo da se Azitromicin PharmaS 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 Azitromicin PharmaS**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj дано je 08. lipnja 2018. godine.

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Za više informacija o liječenju lijekom Azitromicin PharmaS, 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 siječnju 2019.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za  
otopinu za infuziju  
(azitromicin)**

**Datum: Siječanj 2019.**

## 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 lijeka Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 08. lipnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje izvanbolničke pneumonije u bolesnika koji zahtijevaju inicijalnu intravensku terapiju pogotovo kada je pneumonija uzrokovana atipičnim patogenim organizmima kao što je *Legionella pneumophila*.

Azitromicin bi se trebao koristiti u bolesnika preosjetljivih na penicilin ili kada je penicilin neprikladan za korištenje iz drugih razloga.

Urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa uzrokovane bakterijama *Chlamydia trachomatis* ili gonokokom kod bolesnika koji zahtijevaju inicijalnu intravensku terapiju. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada grupi makrolidnih antibiotika. Djelatna tvar azitromicin, blokira sintezu proteina inhibirajući fazu transpeptidaze/translokacije peptida tijekom sinteze proteina i inhibirajući rekonstrukciju 50 S ribosomske podjedinice.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dano je na temelju članka 29. 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 *Azitromax 500 mg powder for concentrate for solution for infusion*, nositelja odobrenja Pfizer AB, odobrenog u EU, prvi puta 2003. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna bočica sadrži 500 mg azitromicina (u obliku azitromicin dihidrata), a rekonstitucijom se dobiva koncentrat sa 100 mg/ml azitromicina.

Bočica od stakla tipa I s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapičicom s plastičnim *flip-off* zatvaračem, s praškom, dodatno je pakirana u kutiju.

### II.2 Djelatna tvar

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

Za djelatnu tvar 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.

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

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

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar azitromicin dihidrat je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom.

Rezultati analize za četiri serije djelatne tvari priloženi od strane proizvođača lijeka u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće. Rezultati su usporedivi i unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

### II.3 Lijek

Azitromicin PharmaS 500 mg je bijeli do gotovo bijeli prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Lijek sadrži dvije pomoćne tvari, bezvodnu citratnu kiselinu i natrijev hidroksid.

Razvoj lijeka proveden je prema lijeku Zithromax proizvođača Pfizer s tržišta Grčke.

Lijek sadrži iste pomoćne tvari kao i referentni lijek (citratnu kiselinu i natrijev hidroksid) koje služe za podešavanje pH. Usporednim ispitivanjem lijeka Azitromicin PharmaS i referentnog lijeka vidljiva je sličnost u fizikalnim karakteristikama formulacija te u profilima onečišćenja

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su naznačena ispitivanja procesne kontrole.

Proizvodni postupak smatra se nestandardnim postupkom s obzirom da se provodi aseptički postupak (u skladu s *Annex II* smjernice *EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1*). Postupak se sastoji od pripreme *bulk* otopine, sterilne filtracije, punjenja u bočice i liofilizacije u aseptičkim uvjetima te zatvaranja bočica. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

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

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije lijeka. Rezultati ispitivanja su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću lijeka.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za 5 serija lijeka pakiranih u predloženi spremnik do 6 mjeseci na 40°C/75%RV i do najviše 36 mjeseci na 25°C/60%RV, 30°C/75%RV te na 30°C/65%RV. Svi rezultati su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće u roku valjanosti lijeka. Dodatno je provedeno i ispitivanje fotostabilnosti u skladu s ICH Q1B smjernicom (ispitivani su izgled, izgled otopine nakon rekonstitucije, sadržaj, srodne tvari i pH). Na temelju priloženih rezultata zaključuje se da lijek nije osjetljiv na svjetlo.

Ispitivanje stabilnosti lijeka u primjeni provedeno je na 2 serije lijeka. Svi rezultati su unutar postavljenih granica.

Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti 3 godine.

Nakon rekonstitucije, dokazana je kemijska i fizička stabilnost otopine tijekom 24 sata na temperaturi do 30°C, dok je nakon razrjeđenja otopine, dokazana kemijska i fizička stabilnost tijekom 24 sata do 30°C, odnosno tijekom 7 dana u hladnjaku (2°-8°C).

### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva azitromicina su dobro poznata. Budući je azitromicin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

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

S obzirom da je lijek Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen zamjeni referentnog lijeka, njegova primjena neće uzrokovati povećanje potrošnje ove djelatne tvari u indiciranoj populaciji, a time niti izloženosti okoliša. Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

### IV. KLINIČKI PODACI

Djelatna tvar azitromicin na tržištu je zemalja članica EU prisutna više od 10 godina (*well-established substance*), te se ova generička aplikacija temelji na opsežnim literaturnim referencama.

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Azitromicin PharmaS ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek te jednak kvalitativni sastav pomoćnih tvari pa se može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

#### **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 Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

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

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

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

Lijek Azitromicin PharmaS 500mg prašak za otopinu za infuziju odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana u usporedbi s referentnim lijekom.

S obzirom da je Azitromicin PharmaS u trenutku primjene vodena otopina i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek, nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

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 lijeka Azitromicin PharmaS 500mg prašak za otopinu za infuziju 08. lipnja 2018. godine.