



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:

Amikacin Anfarm

500 mg/2 ml oldatos injekció

(amikacin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Anfarm Hellas S.A.

Kelt: 2020. augusztus 31.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag	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.....	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	16
IV.2 Farmakokinetika.....	16
IV.3 Farmakodinámia.....	17
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	18
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 NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció 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 az Anfarm Hellas S.A.

A készítmény hatóanyaga az amikacin. Az oldat 250 milligramm (mg) amikacint tartalmaz (amikacin-szulfát formájában) milliliterenként (ml).

Egyéb összetevők a nátrium-citrát, nátrium-metabiszulfít, kénsav (pH-beállításhoz) és injekcióhoz való víz.

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció (a továbbiakban: Amikacin Anfarm) tiszta, színtelen, vagy halványsárga, steril oldatos injekció, amely injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az amikacin az antibiotikumoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik, és olyan súlyos fertőzések kezelésére szolgál, amelyeket az amikacin hatóanyag által elpusztítható baktériumok okoznak. Az amikacin az aminoglikozidok vegyületcsoportjának tagja.

Az amikacin az alábbi betegségek kezelésére szolgál:

- kórházi bennfekvés alatt kialakuló tüdő- és alsó légúti fertőzések, beleértve a kórházban szerzett tüdőgyulladást és a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladást is;
- a vesék, a húgyvezetékek és a húgyhólyag szövődményes fertőzései;
- szövődményes hasüregi fertőzések, beleértve a hashártyagyulladást is;
- bőr- és lágyrészfertőzések, beleértve a súlyos égési sérülések fertőzéseit is.
- a szívbelhártya baktériumok által okozott gyulladás (kizárólag egyéb antibiotikumokkal kombinációban).

Az Amikacin Anfarm a fenti fertőzések bármelyikével kapcsolatba hozható vagy feltételezhetően kapcsolatba hozható, az egész testet érintő fertőzés kezelésére is szolgál.

Tudnivalók az Amikacin Anfarm alkalmazása előtt

Nem alkalmazható az olyan betegnél az Amikacin Anfarm,

- aki allergiás az amikacinra vagy a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére;
- aki allergiás egyéb hasonló hatóanyagokra (egyéb aminoglikozidokra).

Akire a fentiek bármelyike vonatkozik, mondja el kezelőorvosának.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt a beteg beszéljen kezelőorvosával, különösen, ha

- vesekárosodása van;

- halláskárosodása van;
- az izmokat és az idegeket érintő betegségekben, például az izomgyengeség egyik speciális típusában, a miaszténia grávisz nevű betegségben szenved;
- Parkinson-kórban szenved;
- már kapott az amikacinhoz hasonló antibiotikummal való kezelést.

Kezelőorvosa ilyen esetekben különös gondossággal fog eljárni.

Kezelőorvosa különös gondossággal fog eljárni akkor is, ha a beteg 60 évesnél idősebb, vagy ha vízhiányos állapotban van.

Egyéb gyógyszerek és az Amikacin Anfarm

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a beteg egyéb gyógyszereket is szed/kap, mivel ezek közül néhány – többek között az alábbiak – kölcsönhatásba léphetnek az amikacinnal:

- vízhajtók (diuretikumok), mint például a furoszemid és etakrinsav;
- más, olyan antibiotikumok, amelyek hatással lehetnek a vesékre, a hallásra vagy az egyensúly-érzékelésre (beleértve az egyéb aminoglikozidokat is);
- altató-/érzéstelenítő szerek vagy izomlazító gyógyszerek;
- indometacin (gyulladásgátló gyógyszer), különösen újszülötteknél;
- egyéb, a béta laktámok csoportjába tartozó antibiotikumok, mint például a penicillinek vagy cefalosporinok;
- biszfoszfonátok (csontritkulás kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- B₁-vitamin (tiamin);
- kemoterápiában alkalmazott platina-vegyületek, mint amilyen a ciszplatin.

Ezért feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

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

Terhesség

Aki terhes, annak kezelőorvosa csak akkor fogja adni ezt a gyógyszert, ha ez elengedhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Bár igen valószínűtlen, hogy a szoptatott csecsemő bélrendszeréből az amikacin felszívódik, a kezelőorvos gondosan fogja mérlegelni, hogy a szoptatást vagy az amikacin-kezelést kell-e a betegnek abbahagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Amennyiben a készítményt járóbetegnek adják, kellő óvatosság szük-

séges gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor, figyelembe véve az olyan mellékhatásokat, mint a szédülés és forgó jellegű szédülés (vertigó).

Az Amikan Anfarm metabiszulfítot és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 13,2 mg nátrium-metabiszulfítot tartalmaz injekciós üvegenként, amely ritkán túlérzékenységi reakciókat és hörgőgörcsöt okozhat.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, tehát gyakorlatilag „nátriummentes”.

Hogyan kell alkalmazni az Amikacin Anfarm-ot?

Ezt a gyógyszert általában izomba fecskendezik be. Visszérbe (vénába) is be lehet adni hígítást követően infúzió formájában.

A kezelőorvosa biztosítja majd, hogy a beteg megfelelő mértékben hidratált legyen a kezelés előtt, illetve alatt.

Adagolás

A kezelőorvosa fogja kiszámítani az amikacinnak a beteg számára megfelelő adagját, illetve azt, hogy milyen gyakran kell kapnia a gyógyszert. Ennek érdekében vérvizsgálatokra lehet szükség a kezelés előtt.

Az adag a beteg korától, az általa elszenvedett fertőzéstől, a veseműködésétől, valamint attól függ, hogy van-e halláskárosodása, illetve szed-e esetleg egyéb gyógyszereket. A megfelelő adagot kezelőorvosa fogja meghatározni. Az alábbiak az általában használatos adagok:

Adagolás normális veseműködésű betegeknél

- Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek (akiknek a testtömege meghaladja a 33 kg-ot): a szokásos adag 24 óránként 15 mg amikacin testtömegkilogrammonként, amit vagy egy adagban, vagy két egyenlő, 7,5 mg testtömegkilogrammonkénti adagra osztva, 12 óránként adnak be.

A maximális, rövid ideig alkalmazható adag legfeljebb napi 1,5 g, kizárólag olyan esetekben, amikor ez elengedhetetlenül szükséges (például életet veszélyeztető fertőzések és/vagy bizonyos baktériumok, például *Pseudomonas*, *Acinetobacter* vagy *Enterobacterium* által okozott fertőzések). Ezekben az esetekben a kezelés alatt a beteg végig igen szigorú és folyamatos megfigyelés alatt fog állni.

Az amikacin teljes mennyisége, amit a kezelés alatt megkaphat (az egyéb aminoglikozidokkal végzett kezelést is figyelembe véve), nem haladhatja meg a 15 g-ot.

- Csecsemők, kisgyermekek és gyermekek (4 hetes és 11 éves kor között): az amikacin adagja vagy naponta egyszer 15–20 mg testtömegkilogrammonként, vagy 12 óránként

7,5 mg testtömegkilogrammonként.

- Adagolás újszülöttek (0–27 napos kor) számára: a kezdő adag 10 mg amikacin testtömegkilogrammonként, majd 12 óra múlva 7,5 mg amikacin testtömegkilogrammonként. A kezelés 12 óránként 7,5 mg/testtömegkilogramm adaggal folytatódik.
- Adagolás koraszülöttek számára: 12 óránként 7,5 mg amikacin testtömegkilogrammonként.

Különleges betegcsoportok

A naponta egyszeri adagolás nem javasolt a legyengült immunrendszerű, veseelégtelenségben, illetve cisztás fibrózisban (öröklött betegség) szenvedő betegeknél, valamint azoknál, akiknek hasüregében folyadék halmozódott fel, szívbelhártya-gyulladásuk van, kiterjedt (a testfelület 20%-át meghaladó mértékű) égési sérülést szenvedtek el, vagy terhesek.

Adagolás vesekárosodásban szenvedő betegeknél: akinek károsodott a veseműködése, annál igen gondosan és gyakran fogják ellenőrizni az amikacin vérszintjét és a veseműködését, annak érdekében, hogy ezeknek megfelelően lehessen beállítani az amikacin adagját. A kezelőorvos tudja, hogyan kell kiszámítani az adagot, amit a beteg kapni fog.

Hemodialízisben vagy peritoneális dialízisben részesülő betegek a normál adag felét kapják a dialízis végén.

Időseknél a veseműködés csökkenhet. Az idős beteg veseműködését minden szükséges alkalommal ellenőrzik, és a gyógyszer adagját ennek megfelelően módosítják.

Súlyosan elhízott betegek: ezeknél a betegeknél az adagot a 40%-kal megnövelt ideális testtömeg alapján számítják ki. A későbbiekben az adag az amikacin vérszintjének megfelelően módosítható. A kezelőorvos naponta 1,5 g-nál több amikacint nem fog a betegnek adni. A kezelés szokásos időtartama 7-10 nap.

Betegek, akiknek a hasüregében nagy mennyiségű víz van: a megfelelő vérszint biztosításához magasabb adagokat kell adni.

A kezelés időtartama

A beteg az amikacin-kezelést általában 7–10 napig fogja kapni, ez az időtartam csak súlyos és szövődményes fertőzésekben lehet hosszabb. A kezelés hatása rendszerint 24–48 órán belül jelentkezik, ellenkező esetben más gyógyszert kell alkalmazni.

A kezelés alatt vérvizsgálatot végezhetnek a betegél, és vizeletmintát is kérhetnek tőle. Lehetséges, hogy a kezelés előtt, illetve alatt hallásvizsgálatokon is részt kell vennie a mellékhatások jeleinek észlelése érdekében. Kezelőorvosa a vizsgálati eredményektől függően megváltoztathatja az adagját.

Ha az előírtnál több Amikacin Anfarm-ot alkalmaztak a betegnél

Aki úgy gondolja, hogy a gyógyszerből túl sokat kapott, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a nővérhez.

A túladagolás vese- és hallóideg-károsodást, vagy izomműködés-gátlást (paralízis) okozhat. Ezekben az esetekben az amikacin-infúziót le kell állítani.

Lehetséges mellékhatások

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

Amikacinnal kezelt betegeknél a hallóidegre és a vesékre kifejtett toxikus hatásokat figyeltek meg. Ezek a hatások nagyrészt elkerülhetők, ha az orvos szigorúan betartja az óvintézkedéseket és az adagolásra vonatkozó utasításokat. A kezelőorvos rendszeresen ellenőrizni fogja az ilyen mellékhatások tüneteit.

Aki a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az arc, ajkak vagy a nyelv vizenyős duzzanata, bőrkiütés, légzési nehézség, mivel ezek allergiás reakció jelei lehetnek,
- fülcsengés vagy hallásvesztés (süketség), légzésbénulás,
- veseproblémák, beleértve a vizeletmennyiség csökkenését (akut veseelégtelenséget) is.

További mellékhatások

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szédülés, forgó jellegű szédülés,
- akaratlan szemmozgások (nisztagmus),
- újabb fertőzés vagy ellenálló mikrobák (rezisztens gombafajok, úgynevezett *Candida*) által okozott megbetegedés,
- fülzúgás, nyomásérzés a fülben, hallásproblémák,
- hányinger,
- a vese bizonyos részeinek (a vesecsatornácskák) károsodása, veseműködési problémák.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérszegénység, kórosan alacsony fehérvérsejt-, vörösvértest- vagy vérlemezkeshám, egyes fehérvérsejtek (eozinofilek) emelkedett száma,
- allergiás reakciók, bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- fejfájás, migrén, zsibbadás, remegés,
- vakság vagy egyéb látászavarok,
- alacsony vérnyomás,
- csökkent légzés (légzésdepresszió),
- hányás,
- ízületi fájdalom,
- gyógyszer által okozott láz,
- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az izomműködés gátlása,
- súlyos vesekárosodás.
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- az amikacinhoz hasonló hatóanyagokra (aminoglikozidokra) kialakuló allergiás reakciók,
- légszomj, hörgőgörcs.

Hogyan kell az Amikacin Anfarm-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az első alkalmazást megelőzően: ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A felbontott injekciós üveg fel nem használt tartalmát tilos későbbi felhasználásra eltenni.

Az elkészített injekciókat vagy infúziókat azonnal fel kell használni, azonban, ha ez nem lehetséges, ezeket legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni, 2–8°C-on, kivéve, ha a feloldást kontrollált, validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. augusztus 12-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Anfarm Hellas S.A.

A forgalomba hozatali engedély az *emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről* szóló 450/2017 (XII. 27.) Korm. rendelet 5. §, valamint az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklet 2. rész 2. pontja alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra.

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény esetében nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. A referencia-készítmény a Briklin solution for injection (Vianex S.A, Görögország) volt.

A készítmény hatóanyaga az amikacin-szulfát.

A készítmény terápiás javallata:

- nosocomialis alsó légúti fertőzések, beleértve a kórházban szerzett pneumóniát és a lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát is;
- szövődmenyes és visszatérő húgyúti fertőzések, beleértve a pyelonephritist is;
- szövődmenyes intraabdominalis fertőzések, beleértve a peritonitist is;
- akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések, beleértve az égési sérülések sebfertőzéseit is;
- bakteriális endocarditis (kizárólag egyéb antibiotikumokkal kombinálva).

Bacteraemia kezelése, amely a fentiekben felsorolt fertőzésekkel összefüggésbe van, vagy közöttük összefüggés feltételezhető.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény amikacin-szulfátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § alapján nyújtott be (generikus) nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet.

A referencia-készítmény a Briklin 500 mg/2 ml oldatos injekció (a forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vianex S.A.) volt, amelyet 2008-tól forgalmazznak.

A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

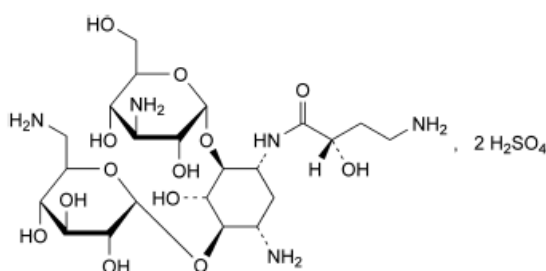
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): amikacin-szulfát

Kémiai név: 6-O-(3-Amino-3-deoxi- α -D-glükopiranozil)-4-O-(6-amino-6-deoxi- α -D-glükopiranozil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-2-deoxi-D-sztreptamin szulfát

Szerkezet:



Az amikacin-szulfát fehér vagy csaknem fehér por, vízben bőségesen, acetonban és etanolban (96%) gyakorlatilag oldhatatlan.

A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfia a készítmény szempontjából nem releváns.

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

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.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: tiszta, színtelen vagy halványsárga steril oldat. Csomagolása: 4 ml-es, átlátszó, I-es típusú injekciós üveg, brómbutil gumidugóval, alumínium gyűrűvel és lepatrintható műanyag védőlappal lezárva, 1 db injekciós üveg/doboz

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-készítményhez 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: nátrium-citrát, nátrium-metabiszulfid, kénsav (pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

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.

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

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs 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 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 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció 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 hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az amikacin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány 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.

III.2 Farmakológia

Az amikacin félszintetikus aminoglikozid antibiotikum, kanamicin származék, amit a 2 deoxisztreptamin egység C 1 aminocsoportjának amino-hidroxibutírsavval történő acilálásával nyernek. Az amikacin az érzékeny mikrobákban a bakteriális riboszóma proteinszintézisének gátlásán keresztül hat, amit a riboszómális RNS-sel létrejövő kölcsönhatással, majd az ezt követő átírási gátlással ér el. Ennek eredménye a baktericid hatás.

III.3 Farmakokinetika

Állatkísérletekben a *per os* adott amikacin gyakorlatilag nem szívódott fel, ezért kizárólag parenterálisan adható.

Amikor egyszeri alkalmazású, 10 mg/kg dózisú iv adott amikacin eloszlását, vizelettel történő kiválasztását vizsgálták hibrid szarvasmarha borjakon, azt találták, hogy első percben az amikacin vérszintje 116.9 ± 3.16 mg/ml volt, a minimális terápiás koncentráció pedig fennmaradt 8 órán keresztül.

Az eliminációs felezési idő 3.09 ± 0.27 óra volt, míg az eloszlási térfogat 0.4 ± 0.03 l/kg-nak bizonyult. 1 nap elteltével a vizeletből a beadott dózis fele visszanyerhető volt. Nem metabolizálódik.

III.4 Toxikológia

Neuromuscularis blokádot és izombénulást igazoltak amikacin nagy dózisaival kezelt laboratóriumi állatoknál. Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a fő hatások a nephrotoxicitás és az ototoxicitás voltak.

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokban az amikacin dózisfüggő nephrotoxicitást idézett elő vemhes patkányoknál és magzataiknál, valamint ugyancsak reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokban egerek, patkányok és nyulak utódainál emelkedett magzati elhalást észleltek.

Fennáll a magzat belső fül-, illetve vesekárosodásának kockázata, amint ezt az aminoglikozid osztályú antibiotikumoknál megfigyelték.

A humán dózis tízszereséig terjedő amikacin adagokkal kezelt patkányok esetében nem észleltek hím vagy nőstény állatok fertilitására gyakorolt káros hatást.

Az amikacin mutagén vagy karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az amikacin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az amikacin alábbi fertőzések kezelésre alkalmazható:

- nosocomialis alsó légúti fertőzések, beleértve a kórházban szerzett pneumoniát és a lélegeztetéssel összefüggő pneumoniát is;
- szövődményes és visszatérő húgyúti fertőzések, beleértve a pyelonephritist is;
- szövődményes intraabdominalis fertőzések, beleértve a peritonitist is;
- akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések, beleértve az égési sérülések sebfertőzéseit is;
- bakteriális endocarditis (kizárólag egyéb antibiotikumokkal kombinálva).

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a referencia-készítmény összetételének. Ebben az esetben nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata.

Az amikacin humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, így a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a referencia-készítmény (Briklin 500 mg/2 ml oldatos injekció, Vianex S.A.) összetételének. Ebben az esetben bioegyenértékűségük vizsgálat nélkül is kimondható.

A kérelmező összefoglalta az amikacin farmakokinetikájára vonatkozó irodalmi adatokat.

Felszívódás

Per os adagolás során gyakorlatilag nem szívódik fel amikacin, ezért kizárólag parenterálisan adható. A szérumszükszárkoncentráció szint az infúzió után 1 2 órával érhető el. A szérumban a felezési idő 2,2 2,4 óra. Hosszabb felezési idő várható a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, illetve koraszülötteknél.

Eloszlás

Az amikacin látszólagos megoszlási térfogata megközelítőleg 24l (a testtömeg 28%-a). A plazmafehérjékhez kötődés arányát 4-10%-ban állapították meg.

Az ajánlott dózis beadását követően az amikacin terápiás szintjeit találták a csontban, a szívben, az epehólyagban, a tüdőszövetben, a vizeletben, az epében, bronchialis szekréumban, köpetben, interstitialis folyadékban, pleuralis folyadékban és a synovialis folyadékban.

Az amikacin átjut a placentalis barrieren, és kiválasztódik az emberi anyatejbe. Az anyai koncentráció 20%-át is elérő szinteket találtak a foetalis vérben és az amnionfolyadékban.

Biotranszformáció

Az amikacin nem metabolizálódik az emberi szervezetben.

Elimináció

Normális veseműködésű betegeknél az amikacin átlagos szérum clearance-e 100 ml/perc, vese clearance-e pedig 94 ml/perc. Az amikacin glomeruláris filtráció útján eliminálódik, ami az elimináció meghatározó útvonala. A térfogat nagyobb része (60%-82%) változatlan formában, az első 6 órán belül ürül a vizelettel.

IV.3 Farmakodinámia

Az amikacin az érzékeny mikrobákban a bakteriális riboszóma proteinszintézisének gátlásán keresztül hat, amit a riboszómális RNS-sel létrejövő kölcsönhatással, majd az ezt követő átírásgátlással ér el. Ennek eredménye a baktericid hatás.

Az amikacin baktericid hatásának előrejelzéséhez szükséges legfontosabb PK/PD paraméterek a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) és az adott patogénre vonatkozó minimális gátló koncentráció (MIC) aránya. A 8:1 vagy 10:1 C_{max} /MIC arányt tekintik hatásos baktériumölő és a baktériumok újraszaporodását gátló eredménynek.

Az amikacin posztantibiotikus hatást mutat mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között. A posztantibiotikus hatás a legtöbb Gram-negatív bacillus elleni hatásosság csökkenése nélkül teszi lehetővé az adagolási intervallumok megnyújtását.

Baktericid hatása Gram-negatív kórokozókra: az amikacin *in vitro* hatékony a *Pseudomonas* fajok, az *Escherichia coli*, a *Proteus* fajok (indol-pozitívok és indol-negatívok), *Providencia* fajok, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* fajok, *Acinetobacter* (korábbi *Mima-Herellea*) fajok és a *Citrobacter freundii* ellen.

Amennyiben a fenti fajok törzseiről rezisztenciát mutatnak ki más aminoglikozidokkal szemben (köztük a gentamicinnel, tobramycinnel és a kanamycinnel szemben), sok esetben a kórokozók amikacinnal szembeni *in vitro* érzékenysége megmarad. Az amikacin ellenáll a legtöbb aminoglikozid-inaktiváló enzimnek, amelyekről ismert, hogy inaktiválják a gentamicint, a tobramycint és a kanamycint is.

Gram-pozitív kórokozók: az amikacin *in vitro* hatékony a penicillinázt termelő és penicillinázt nem termelő *Staphylococcus* fajok ellen, beleértve a methicillin-rezisztens törzseket. A methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) nem feltétlenül érzékeny teljesen az amikacin iránt. Az aminoglikozidok más Gram-pozitív mikroorganizmusokkal (pl. *Streptococcus pyogenes*, enterococcusok és *Streptococcus pneumoniae*) szemben általában alacsony érzékenységűek.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az amikacint több, mint három évtizede alkalmazzák a klinikumban a megjelölt javallatokban. A hatóanyag klinikai hatékonyságát közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményt nem nyújtottak be, ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az amikacin hatóanyagú készítmények több, mint három évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény is biztonságos, amennyiben az alkalmazási előírásnak megfelelően alkalmazzák.

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	– Túlérzékenységi és anafilaxiás reakciók. – Nephrotoxicitás. – Ototoxicitás. – Neuromuscularis toxicitás.
Fontos lehetséges kockázatok	– Macula infarktus intravitrealis alkalmazás után (off-label use). – Megnövekedett amikacin expozíció újszülöttekben indometacinnal való együttes alkalmazás esetén. – Orvosi hiba. – Nem érzékeny mikróbák túlszaporodása. – Terheség alatti gyógyszerbiztonság.
Hiányzó információ	– Szoptatás alatti alkalmazás. – Az amikacin biztonságos alkalmazása 14 napnál hosszabb terápiában.

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 kockázatcsökkentés 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 embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése.

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálat nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a referencia-készítménynek.

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény bioegyenértékű az originális készítménnyel, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az amikacin generikus készítménye. A kért javallatok:

- nosocomialis alsó légúti fertőzések, beleértve a kórházban szerzett pneumoniát és a lélegeztetéssel összefüggő pneumoniát is;
- szövődményes és visszatérő húgyúti fertőzések, beleértve a pyelonephritist is;
- szövődményes intraabdominalis fertőzések, beleértve a peritonitist is;
- akut bakteriális bőr- és lágyrész-fertőzések, beleértve az égési sérülések sebfertőzéseit is;
- bakteriális endocarditis (kizárólag egyéb antibiotikumokkal kombinálva).

Az Amikacin Anfarm 500 mg/2 ml oldatos injekció készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a referencia-készítmény (Briklin solution for injection, Vianex S.A, Görögország) összetételének. Ebben az esetben nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött, rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható 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: