



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:

Ceftriaxon Pharmacenter

**1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz
vagy infúzióhoz**

(ceftriaxon-nátrium)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharmacenter Europe Kft.

Kelt: 2020. március 16.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOG	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
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	15
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	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	16
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	22
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Ceftriaxon Pharmacenter 1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz 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 Pharmacenter Europe Kft., Magyarország.

A készítmény hatóanyaga injekciós üvegenként 1 g vagy 2 g ceftriaxon (ceftriaxon-nátrium formájában).

Egyéb összetevő: nitrogén (védőgáz).

Fehér vagy sárgás színű kristályos por, 1 g (illetve 2 g) por színtelen I-es típusú, 15 ml-es (illetve 30 ml-es) injekciós üvegben, brómbutil dugóval, lepattintható védőlappal és alumíniumkupakkal lezárva, dobozban.

A Ceftriaxon Pharmacenter 1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz (a továbbiakban: Ceftriaxon Pharmacenter) antibiotikum, mely felnőtteknek és gyermekeknek (újszülötteknek is) adható. Elpusztítja a fertőzéseket okozó baktériumokat. A cefalosporinoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik.

A Ceftriaxon Pharmacenter az alábbi szervek fertőzéseinek kezelésére alkalmazható:

- agy (agyhártyagyulladás);
- tüdő;
- középfül;
- has és hasfal (hashártyagyulladás);
- húgyutak és vese;
- csontok és ízületek;
- bőr- vagy lágyrészek;
- vér;
- szív.

A Ceftriaxon Pharmacenter adható:

- bizonyos nemi úton terjedő betegségek kezelésére (gonorrea és szifilisz);
- olyan alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben;
- a mellkas fertőzéseinek kezelésére krónikus hörghurutban szenvedő felnőtteknél;
- Lyme-kór kezelésére (melyet kullancscsípés okoz) felnőtteknél és gyermekeknél, beleértve a 15 napnál idősebb újszülötteket is;
- sebészeti beavatkozás kapcsán kialakuló fertőzések megelőzésére.

Tudnivalók a Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazása előtt

Nem kaphatja a Ceftriaxon Pharmacenter-t:

- aki allergiás a ceftriaxonra;
- akinél korábban hirtelen jelentkező vagy súlyos allergiás reakció lépett fel penicilinnel vagy hasonló antibiotikumokkal szemben (pl. cefalosporinokkal, karbapenemekkel vagy monobaktámokkal). Ennek tünete lehet a torok vagy az arc hirtelen kialakuló, esetenként légzési vagy nyelési nehézséget okozó duzzanata, a kéz, a láb vagy a boka hirtelen bedagadása, valamint súlyos, gyorsan terjedő bőrkiütés;
- aki allergiás a lidokainra, és a Ceftriaxon Pharmacenter injekciót neki izomba fogják beadni.

A Ceftriaxon Pharmacenter-t tilos újszülötteknek és csecsemőknek adni:

- ha a gyermek koraszülött;
- ha a gyermek újszülött (legfeljebb 28 napos) és bizonyos vérképzési problémái vannak, vagy sárgaság alakult ki nála (bőre vagy a szemfehérje besárgult), vagy kalciumot tartalmazó készítményt terveznek adni neki vénába.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- aki mostanában kalcium-tartalmú készítményt kapott vagy ilyet terveznek neki beadni;
- akinek a közelmúltban hasmenése volt antibiotikum kezelést követően;
- akinek korábban valaha bélrendszeri problémái voltak, különösképpen, ha bélgyulladás (kolitisze) volt;
- akinek vese- vagy májbetegsége van;
- akinek epeköve vagy veseköve van;
- akinek más betegségei vannak, pl. a vörösvértestek számának csökkenése, ami halvány-sárga bőrszín, gyengeséget és légszomjat okoz (hemolitikus anémia);
- aki sószegény diétán van.

Aki hosszú időn keresztül kapja a Ceftriaxon Pharmacenter-t, szüksége lehet rendszeres vizezvizsgálatra. A Ceftriaxon Pharmacenter hatására megváltozhat a vizeletből végzett cukormeghatározás és a Coombs-tesztnek nevezett vérvizsgálat eredménye.

Aki vér- vagy vizeletvizsgálatra megy, mondja el a mintát vevő személynek, hogy Ceftriaxon Pharmacenter-kezelés alatt áll.

Aki cukorbeteg, vagy a vércukorszintjének ellenőrzésére van szükség, nem használhat olyan vércukormérő készülékeket, amelyek a vércukor szintjét tévesen határozzák meg, amíg ceftriaxont kap. Aki ilyen típusú készülékeket használ, ellenőrizze a használati útmutatóját, és mondja el a kezelőorvosának, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Amennyiben szükséges, más vizsgálati módszereket kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

Mielőtt gyermekének beadnák a Ceftriaxon Pharmacenter-t, beszéljen a kezelőorvossal, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az, akinek gyermeke a közelmúltban kalcium-tartalmú készítményt kapott vénába, vagy ilyen készítmény beadását tervezik.

Egyéb gyógyszerek és a Ceftriaxon Pharmacenter

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha a következő gyógyszereket kapja:

- az úgynevezett aminoglikozidok közé tartozó antibiotikumot;
- klóramfenikol nevű antibiotikumot (fertőzések, elsősorban szemfertőzések kezelésére használják).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, aki mérlegelni fogja a Ceftriaxon Pharmacenter kezelés nyújtotta előnyöket a betegre nézve, szemben a gyermeket érintő kockázatokkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ceftriaxon Pharmacenter szédülést okozhat. Aki szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen eszközöket, gépeket. Beszéljen kezelőorvosával, ha ilyen tüneteket észlel.

A Ceftriaxon Pharmacenter nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszerkészítmény adagonként 3,6 mmol (82,8 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akik ellenőrzött nátrium-tartalmú diétát tartanak.

Hogyan kell alkalmazni a Ceftriaxon Pharmacenter-t?

A Ceftriaxon Pharmacenter-t rendszerint egy orvos vagy a beteg gondozását végző egészségügyi szakember adja be. Beadható cseppinfúzióként (intravénás infúzióban) vagy injekció formájában közvetlenül egy vénába. A Ceftriaxon Pharmacenter-t az orvos, vagy a gondozást végző egészségügyi szakember készíti elő, és nem keverik össze, illetve nem adják egyidőben kalcium-tartalmú injekcióval.

A készítmény ajánlott adagja

A Ceftriaxon Pharmacenter adott beteg számára megfelelő adagját a kezelőorvosa fogja meghatározni. Az adag nagysága függ a fertőzésének súlyosságától és típusától, és attól, hogy a beteg kap-e más antibiotikumot is. Függ továbbá testtömegétől, az életkorától, valamint a vese- és májműködésétől.

A fertőzés típusától függ, hogy a beteg hány napig vagy hétig kapja a Ceftriaxon Pharmacenter-t.

Felnőttek, idősek és 12 éves vagy annál idősebb, 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek: 1-2 g naponta egyszer, a fertőzés súlyosságától és típusától függően. Ha a beteg állapota súlyos, a kezelőorvosa ennél nagyobb adagot fog adni (legfeljebb 4 g-ot naponta egyszer). Ha a beteg napi adagja nagyobb 2 g-nál, kaphatja ezt egy adagban naponta egyszer, vagy két külön adagban.

Újszülöttek 15 napos kortól, csecsemők és gyermekek 12 éves korig (50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek):

- 50-80 mg Ceftriaxon Pharmacenter a gyermek testtömeg kilogrammonként naponta egyszer, a fertőzés súlyosságától és típusától függően. Súlyos fertőzés esetén a kezelőorvos az adagot legfeljebb 100 mg-ra emeli testtömegkilogrammonként, maximum naponta egyszer 4 g-os dózisig. Ha a napi adag nagyobb 2 g-nál, beadhatja ezt egy adagban naponta egyszer, vagy két külön adagban;
- ha a gyermek testtömege 50 kg vagy annál nagyobb, a szokásos felnőtt adag adható.

Újszülöttek (0-14 nap):

- 20-50 mg Ceftriaxon Pharmacenter a gyermek testtömegének minden egyes kilogrammjára számítva naponta egyszer, a fertőzés súlyosságától és típusától függően;
- a maximális napi adag nem haladhatja meg az 50 mg-ot testtömegkilogrammonként.

Máj- és vesekárosodásban szenvedő betegek a szokásostól eltérő adagot is kaphatnak. A kezelőorvos fogja meghatározni, hogy a betegnek mennyi Ceftriaxon Pharmacenter-re van szüksége, és a máj-, ill. veseműködési zavara súlyosságától függően szoros ellenőrzés alatt tartja a beteget.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Ceftriaxon Pharmacenter-t kapott?

Aki véletlenül az előírtnál több Ceftriaxon Pharmacenter-t kapott, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórházzal.

Mit tegyen, aki nem kapta meg a Ceftriaxon Pharmacenter adagját?

Ha kimaradt egy injekció, azt a lehető leghamarabb be kell adni. Ha viszont a következő esedékes injekció időpontja már nagyon közeli, ki kell hagyni a kimaradt adagot. Nem szabad kétszeres adagot (egyszerre két injekciót) alkalmazni a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazása?

A beteg ne hagyja abba a Ceftriaxon Pharmacenter kezelést, kivéve, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja.

Lehetséges mellékhatások

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

A Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazása esetén a következő mellékhatások léphetnek fel: súlyos allergiás reakciók (a gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Akinek súlyos allergiás reakciója van, azonnal forduljon orvoshoz. Ennek a következő jelei lehetnek:

- az arc, a torok, az ajkak vagy a száj hirtelen megduzzadása, ami légzési vagy nyelési nehézséghez vezethet;

- a kéz, a láb vagy a boka hirtelen bedagadása.

Súlyos bőrkiütés (a gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Akinek súlyos bőrkiütése van, azonnal forduljon orvoshoz. Ennek jelei lehetnek: súlyos, hólyagos, hámló, gyorsan terjedő bőrkiütés, esetenként a szájnyálkahártyán kialakuló hólyagok.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- a fehérvérsejteket érintő eltérések (mint pl. a fehérvérsejtszám csökkenése vagy az eozinofil sejtek számának emelkedése) és a vérlemezkéket érintő eltérések (vérlemezkeszám-csökkenés);
- laza széklet vagy hasmenés;
- a májműködést tükröző vérvizsgálati eredmények megváltozása;
- bőrkiütés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- gombás fertőzések (pl. szájpenész);
- fehérvérsejtszám-csökkenés (granulocitopénia);
- vörösvértestszám-csökkenés (vérszegénység - anémia);
- véralvadási zavarok, melynek következtében könnyebben alakulhatnak ki véraláfutások a testen, illetve fájdalom és duzzanat az ízületeiben;
- fejfájás;
- szédülés;
- hányinger vagy hányás;
- viszketés;
- fájdalom vagy égő érzés annak a vénának a mentén, melybe a Ceftriaxon Pharmacenter-t beadták;
- fájdalom az injekció beadásának helyén;
- testhőmérséklet-emelkedés (láz);
- kóros veseműködésre utaló vizsgálati eredmény (emelkedett kreatininszint a vérben).

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- vastagbélgyulladás, melynek a következő jelei lehetnek: hasmenés véres és nyálkás széklettel, hasi fájdalom és láz;
- légzési nehézség (bronhospazmus);
- kidudorodó bőrkiütések (csalánkiütés), melyek a teste nagy részére kiterjedhetnek, viszkethetnek és duzzanattal járhatnak;
- vér vagy cukor megjelenése a vizeletben;
- ödéma (folyadék-felhalmozódás);
- hidegrázás.

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

- másodlagos fertőzés, amely lehetséges, hogy nem reagál a korábban felírt antibiotikumra;
- a vérszegénység vörösvértest-pusztulással járó formája (hemolitikus anémia);
- a fehérvérsejtszám súlyos mértékű csökkenése (agranulocitózis);
- görcsrohamok;
- szédülés (forgó érzés);

- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), melynek jele lehet a gyomorból a hátba sugárzó, súlyos fájdalom;
- szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz);
- nyelvgyulladás (glosszitisz), melynek a következő tünetei lehetnek: nyelvduzzanat, vörös, fájdalmas nyelv;
- epehólyag-problémák, melyek fájdalmat, hányingert és hányást okozhatnak;
- egy neurológiai kórkép, amely súlyos sárgaságban szenvedő újszülötteknél fordul elő (magikterusz);
- veseproblémák, melyet a kalcium-ceftriaxon lerakódások okoznak. A vizeletürítés fájdalmassá válhat, illetve csökkenhet az ürített vizelet mennyisége;
- a Coombs-teszt (bizonyos vérképzőszervi problémákat kimutató vizsgálat) téves, álpozitív eredménye;
- galaktozémia (a galaktóz nevű cukor kóros felhalmozódása) szűrővizsgálat téves, álpozitív eredménye;
- a Ceftriaxon Pharmacenter befolyásolhatja egyes vércukorteszték eredményét.

Hogyan kell a Ceftriaxon Pharmacenter-t tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget a dobozában kell tartani.

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 25 °C-on tárolva 6 órán át, 2°C - 8°C-on 72 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Ceftriaxon Pharmacenter 1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2019. december 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján generikus kérelmet nyújtott be nemzeti eljáráshoz kérelmet.

A referencia készítmény az 1983-ban engedélyezett „Rocephin 1 g and 2 g powder for solution for injection or infusion” (Roche Products (Ireland) Ltd. volt. A kérelmezett és a referencia-gyógyszer – miután oldatos injekció vagy infúzió formájában kerülnek alkalmazásra – vizsgálat nélkül is bioegyenértékűnek tekinthető.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Ceftriaxon Pharmacenter 1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz 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 Pharmacenter Europe Kft.

A Ceftriaxon Pharmacenter az alábbi fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és gyermekeknél, az időre született újszülötteket is beleértve (születéstől kezdve):

- Bacterialis meningitis
- Közösségben szerzett tüdőgyulladás
- Kórházban szerzett tüdőgyulladás
- Akut otitis media
- Intraabdominalis fertőzések
- Szövődményes húgyúti fertőzések (pyelonephritist is beleértve)
- Csont- és ízületi fertőzések
- Szövődményes bőr- és lágyrész-fertőzések
- Gonorrhoea
- Syphilis
- Bacterialis endocarditis

A Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazható még:

- Krónikus obstruktív pulmonalis betegség akut fellángolásainak kezelésére felnőtteknél
- Disszeminált Lyme-borelliosis (korai [2-es stádium] és késői [3-as stádium]) kezelésére felnőtteknél és gyermekeknél, beleértve a 15 naposnál idősebb újszülötteket is.
- Műtéti sebfertőzések megelőzésére a műtét előtt.
- Olyan neutropeniás betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben.
- Olyan betegek kezelésére, akiknél bármelyik fent felsorolt fertőzéssel összefüggő, vagy feltételezhetően összefüggő bacteriaemia alakult ki.

A Ceftriaxon Pharmacenter-t más antibakteriális szerekkel kell együtt adni, amikor a gyógyszer spektruma nem fedi le a betegség hátterében álló lehetséges baktériumok teljes tartományát.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Ceftriaxon Pharmacenter 1 g és 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszer-készítmény ceftriaxon-nátriumot tartalmaz hatóanyagként. A kérelmező *az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről* szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján generikus kérelmet nyújtott be nemzeti eljáráshoz kérelmet.

A referencia-gyógyszer a „Rocephin 1 g and 2 g powder for solution for injection or infusion”, a Roche Products (Ireland) Ltd. készítménye volt.

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

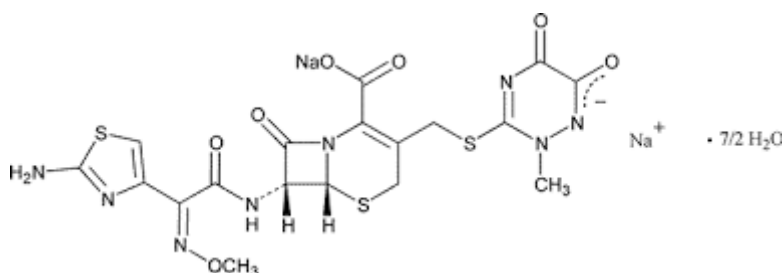
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): ceftriaxon-nátrium

Kémiai név: dinátrium (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-aminotiazol-4-il)(metoxi-imino)acetyl]amino]-3-[[[(2-metil-6-oxido-5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-il)sulfanyl]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxilát x 3,5 hidrat.

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy sárgás, kristályos por, a hidrat forma 3,5 kristályvizet tartalmaz. Higroszkópos tulajdonságú, vízben jól oldódik. A molekula optikailag aktív, valamint cisz és transz izomériát is mutat. A cisz izomer a hatóanyag, a transz izomer szennyező, amelyre a minőségi követelmények között határértéket szabtak meg.

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 a szintézis utolsó lépésében használt oldószerre,

az egyedi azonosítatlan szennyezőre, illetve a maradék oldószerre vonatkozó határértékre, a sterilizálás módjára és az újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján 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 referenciaanyagokat megfelelően jellemezték.

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

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy sárgásszínű, enyhén higroszkópos, kristályos por. Csomagolása: I-es típusú, átlátszó, 15 ml-es (illetve 30 ml-es) injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és alumínium kupakkal lezárva.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A hatóanyag steril ceftriaxon-nátrium, a készítmény egyetlen segédanyaga a nitrogén, amely a hatóanyagot megvédi az oxidációtól.

A nitrogén segédanyag minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeknek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil-vizsgálati eredmények igazolják a referencia-készítménnyel 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 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, az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján végzik. 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 3 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.”

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Ceftriaxon Pharmacenter 1 g és 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz készítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A ceftriaxon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, további állatkísérletes vizsgálatokra a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány irodalmi összefoglalók formájában ismerteti a ceftriaxon nem-klinikai tulajdonságait.

III.2 Farmakológia

A ceftriaxon a penicillinkötő fehérjékhez (penicillin-binding proteins, PBPs) történő kötődése után gátolja a baktérium sejtfalának szintézisét. Ez a sejtfal (peptidoglikán) bioszintézisének leállítását eredményezi, ami végül a baktériumsejt líziséhez és halálához vezet.

A ceftriaxonnal szembeni rezisztenciáért az alábbi mechanizmusok közül egy vagy több lehet a felelős:

- béta-laktamázok általi hidrolízis, beleértve a kiterjesztett spektrumú béta-laktamázokat (ESBL-ek), karbapenemázokat és AmpC enzimeket is, melyek egyes aerob Gram-negatív baktériumfajokban indukálhatók vagy stabilan derepresszálhatók;
- a penicillinkötő fehérjék csökkent affinitása a ceftriaxon iránt;
- a külső membrán impermeabilitása Gram-negatív szervezetekben;
- bakteriális efflux pumpák.

III.3 Farmakokinetika

Eloszlás: a legjelentősebb kórokozók többségének minimális gátló koncentrációját jóval meghaladó koncentrációkban mutatható ki a szövetekben, így pl. a tüdőben, a szívben, az epeutakban, a májban, a tonsillában, a középfülben és az ornyálkahártyában, a csontban, valamint a cerebrospinalis, pleurális, prosztata- és szinoviális folyadékban.

Penetráció különleges szövetekbe

A ceftriaxon átjut az agyhártyákon. A penetráció mértéke akkor a legnagyobb, amikor a meninxek gyulladtak. A ceftriaxon átjut a placenta barrieren, és alacsony koncentrációban ki-választódik az anyatejbe.

Fehérjekötődés: a ceftriaxon reverzibilisen kötődik az albuminhoz.

Biotranszformáció: a ceftriaxon szisztémásan nem metabolizálódik, hanem a bélflóra alakítja át inaktív metabolitokká.

Elimináció: a ceftriaxon jelentősebb része változatlan formában ürül a vizelettel, elsősorban glomeruláris filtráció útján, míg többi része változatlan formában az epével választódik ki.

A ceftriaxon farmakokinetikája nem lineáris, és – ha a teljes gyógyszerkoncentrációval számolunk – az eliminációs felezési idő kivételével az összes alapvető farmakokinetikai paraméter dóziszfüggő, és a dózissal arányosnál kisebb mértékben emelkedik. A nonlinearitás hátterében a plazmafehérje-kötődés telíthetősége áll, ezért a nonlinearitás csak az összes plazma-ceftriaxon tekintetében figyelhető meg, a szabad (nem kötött) ceftriaxon vonatkozásában nem.

III.4 Toxikológia

Állatkísérletek bizonyítják, hogy kutyákban és majmokban a ceftriaxon-kalcium só magas dózisa kövek és precipitátumok képződéséhez vezetnek az epehólyagban, mely hatás reverzibilisnek bizonyult. Az állatkísérletek során nem igazoltak reprodukciós toxicitást vagy genotoxikus hatást. A ceftriaxonnal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a ceftriaxon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Ceftriaxon Pharmacenter 1 g, 2 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz készítmény forgalomba hozatali engedély kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A ceftriaxon a szisztémás antibiotikumok, ezen belül a harmadik generációs cefalosporinok csoportjába tartozik. Klinikai farmakológiai és terápiás hatásai, biztonságossága jól ismertek. A beadvány generikus, a gyógyszerforma tulajdonságaiból eredően vizsgálat nélkül is kimondható egyenértékűsége hivatkozott. Irodalmi összefoglalókat közölt a készítmény klinikai tulajdonságairól. Ez a jelen beadványtípus esetében elfogadható.

IV.2 Farmakokinetika

A beadvány generikus, referencia-gyógyszerként a Roche Rocephin 1 g and 2 g powder for solution for injection or infusion készítményére hivatkozott. Miután oldatos injekció vagy infúzió formájában alkalmazott készítményekről van szó, a bioegyenértékűségük a *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) szerint vizsgálat nélkül is egyértelmű.

Irodalmi adatok szerint az átlagos ceftriaxon csúcskoncentráció egy 500 mg-os, ill. 1 g-os ceftriaxon dózis intravénás bolusban történő beadása után kb. 120, ill. 200 mg/l. Az 500 mg-os, 1 g-os, ill. 2 g-os ceftriaxon intravénás infúziót követően a ceftriaxon plazmaszintje kb. 80, 150, ill. 250 mg/l.

A ceftriaxon eloszlási térfogata 7-12 l. Ismételt adagolás esetén az átlagos csúcskoncentráció (C_{max}) 8-15%-kal emelkedik, és az egyensúlyi állapot az esetek többségében - az adagolás módjától függően - 48-72 órán belül alakul ki.

A ceftriaxon cerebrospinalis folyadékban mérhető átlagos csúcskoncentrációja bakteriális meningitisben elérheti akár a plazmaszint 25%-át is, míg azoknál a betegeknél, akiknek meninxei nincsenek gyulladásban, ez az arány 2%. A cerebrospinalis folyadékban a ceftriaxon csúcskoncentrációja nagyjából 4-6 órával az intravénás injekció beadása után alakul ki. A ceftriaxon átjut a placenta barrieren, és alacsony koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe is.

A ceftriaxon reverzibilisen kötődik az albuminhoz. 100 mg/l alatti plazmakoncentrációk esetén a plazmafehérje-kötődés 95% körüli. A kötődés telíthető, és a megkötött gyógyszer részaránya a koncentráció emelkedésével csökkenést mutat (300 mg/l plazmakoncentrációnál legfeljebb 85%-os).

Az össz-ceftriaxon (kötött és nem kötött) plazma clearance-e 10-22 ml/perc. A vese clearance-e 5-12 ml/perc. A ceftriaxon 50-60%-a változatlan formában ürül a vizelettel, elsősorban glomeruláris filtráció útján, míg 40-50%-a változatlan formában az epével választódik ki. Az össz-ceftriaxon eliminációs felezési ideje felnőttekben kb. 8 óra.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés: a többi béta-laktámhoz hasonlóan az *in vivo* hatásossággal korreláló legfontosabb farmakokinetikai-farmakodinámiás mutató az adagolási

intervallum azon részének százalékos aránya, melynek során a meg nem kötött hatóanyag koncentrációja meghaladja a ceftriaxon adott célfajokra meghatározott minimális gátló koncentrációját (MIC) (vagyis %T > MIC).

IV.3 Farmakodinámia

Irodalmi adatok szerint a szerzett rezisztencia elterjedtsége földrajzilag és idővel változhat egyes fajokra vonatkozóan, ezért ajánlott beszerezni a helyi rezisztenciára vonatkozó adatokat, különösen, ha súlyos fertőzések kezeléséről van szó. Ha szükséges, szakértő tanácsát kell kérni, ha a rezisztencia helyi elterjedtsége olyan mértékű, hogy a ceftriaxon használhatósága legalább is bizonyos fertőzések esetében kérdéses.

Általában érzékeny fajok

Gram-pozitív aerobok

- *Staphylococcus aureus* (meticillin-érzékeny)
- Koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok (meticillin-érzékeny)
- *Streptococcus pyogenes* (A csoport)
- *Streptococcus agalactiae* (B csoport)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus*ok, Viridans csoport

Gram-negatív aerobok

- *Borrelia burgdorferi*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Neisseria meningitidis*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia* spp.
- *Treponema pallidum*

A szerzett rezisztencia problémát jelenthet a következő fajoknál

Gram-pozitív aerobok

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*

Gram-negatív aerobok

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

- *Proteus vulgaris*
- *Serratia marcescens*

Anaerobok

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Clostridium perfringens*

Eredendően rezisztens mikroorganizmusok

Gram-pozitív aerobok

- *Enterococcus* spp.
- *Listeria monocytogenes*

Gram-negatív aerobok

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobok: *Clostridium difficile*

Egyéb baktériumok

- *Chlamydia* spp.
- *Chlamydophila* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Legionella* spp.
- *Ureaplasma urealyticum*.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságra vonatkozó saját vizsgálatról nem nyújtottak be adatot. Ez a jelen beadvány-típus esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Klinikai biztonságosságra vonatkozó saját vizsgálatról nem nyújtottak be adatot. Ez a jelen beadvány-típus esetében elfogadható. Miután a kérelmezett készítmény egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, klinikai biztonságosságuk is alapvetően 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	- Túlérzékenység és allergia - Immunmediált hemolitikus anémia - Clostridium difficile baktérium által okozott hasmenés (CDAD) - Ceftriaxon-kalcium kicsapódása újszülötteknél - Enkefalopátia veszélyével járó hiperbilirubinémia újszülötteknél - Vesekőképződés - Epekőképződés - Súlyos bőrreakciók (pl. erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és akut generális exantémás pusztulózis) - Vérzés veszélye véralvadásgátló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén a véralvadásgátló hatás növekedése miatt - Hasnyálmirigy-gyulladás - Agranulocitózis
Fontos lehetséges kockázatok	A ceftriaxon és lidokain gyógyszerkombináció helytelen alkalmazásából eredő szisztémás mellékhatások
Hiányzó információ	- Alkalmazás súlyos vese- és májbetegségben szenvedő betegeknél - Alkalmazás terhesség és szoptatás alatt

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.

Kockázatcsökkentő 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 kísérlőirataiban található.

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

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges saját humán vizsgálatok elvégzése. A referencia-gyógyszerrel való egyenértékűség megállapított, az irodalmi összefoglalások megfelelőek.

Klinikai szempontból a kérelem elfogadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a ceftriaxon generikus készítménye.

A kért javallat: az alábbi fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és gyermekeknél, az időre született újszülötteket is beleértve (születéstől kezdve):

- Bacterialis meningitis.
- Közösségben szerzett tüdőgyulladás.
- Kórházban szerzett tüdőgyulladás.
- Akut otitis media.
- Intraabdominalis fertőzések.
- Szövődményes húgyúti fertőzések (pyelonephritist is beleértve).
- Csont- és ízületi fertőzések.
- Szövődményes bőr- és lágyrész-fertőzések.
- Gonorrhoea.
- Syphilis.
- Bacterialis endocarditis.

A Ceftriaxon Pharmacenter alkalmazható még:

- Krónikus obstruktív pulmonalis betegség akut fellángolásainak kezelésére felnőtteknél.
- Disszeminált Lyme-borelliosis (korai [2-es stádium] és késői [3-as stádium]) kezelésére felnőtteknél és gyermekeknél, beleértve a 15 naposnál idősebb újszülötteket is.
- Műteti sebfertőzések megelőzésére a műtét előtt.
- Olyan neutropeniás betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben.
- Olyan betegek kezelésére, akiknél bármelyik fent felsorolt fertőzéssel összefüggő, vagy feltételezhetően összefüggő bacteriaemia alakult ki.

A kérelmező – generikus beadványként – a Roche Rocephin 1 g and 2 g powder for solution for injection or infusion készítményére hivatkozott, azt jelölte meg referencia-gyógyszernek. A készítmények bioegyenértékűsége – az alkalmazásra kész gyógyszerforma jellegéből adódóan – bizonyított.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

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: