

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Imipenem/Cilastatin Anfarm

500 mg/500 mg
por oldatos infúzióhoz
(imipenem/cilasztatin)

Nemzeti eljárás

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

Kelt: 2021.07.21.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
Tudományos összefoglaló	10
I. BEVEZETÉS.....	11
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK.....	12
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyagok.....	12
II.2.1 Hatóanyag – Imipenem-monohidrát.....	12
II.2.2 Hatóanyag – Cilasztatin-nátrium	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	16
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia.....	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK	18
IV.1 Bevezetés.....	18
IV.2 Farmakokinetika.....	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság.....	20
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia	20
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	20
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	20
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	21
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT.....	22
V.1 Összefoglalás.....	22
V.2 Osztályozás.....	22
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	22
VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	23

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Imipenem/Cilastatin Anfarm 500 mg/500 mg por oldatos 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 az Anfarm Hellas S.A.

A készítmény hatóanyaga az imipenem és a cilasztatin. 500 mg vízmentes imipenemnek megfelelő imipenem-monohidrátot, és 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatin-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Egyéb összetevő: nátrium-hidrogén-karbonát.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz (a továbbiakban: Imipenem/Cilastatin Anfarm) fehér vagy világossárga színű por tiszta, színtelen 20 ml-es III-as típusú injekciós üvegben brómbutil gumidugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárva. A kiszerelések 1 vagy 10 db injekciós üveget tartalmaznak.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm a karbapenem antibiotikumoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. A felnőttek, serdülők, valamint az 1 éves és annál idősebb gyermekek különböző testrészein fertőzéseket okozó baktériumok (kórokozók) széles skáláját elpusztítja.

A kezelőorvos azért rendeli a betegnek az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot, mert annál az alábbiak közül egy (vagy több) fertőzéstípus fennáll:

- szövődményes hasi fertőzések;
- a tüdőt érintő fertőzések (tüdőgyulladás);
- fertőzések, melyeket a szülés közben vagy után kaphat el;
- szövődményes húgyúti fertőzések;
- szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazható olyan lázas betegek kezelésére, akiknek alacsony a fehérvérsejtszámuk, és a lázuk feltehetőleg bakteriális fertőzésnek tudható be.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazható a vér olyan bakteriális fertőzésének kezelésére, amely kapcsolatban állhat valamely fent említett fertőzéstípussal.

Tudnivalók az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazása előtt

Nem alkalmazható az Imipenem/Cilastatin Anfarm annál a betegnél, aki:

- allergiás az imipenemre, cilasztatinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- allergiás más antibiotikumokra, pl. penicillinek, cefalosporinok vagy karbapenemek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A beteg tájékoztassa kezelőorvosát jelenlegi vagy múltbeli egészségügyi problémáiról, beleértve a következőket is:

- bármely gyógyszerrel, köztük az antibiotikumokkal szembeni allergia (a hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakciók azonnali orvosi ellátást igényelnek);
- vastagbélgyulladás vagy egyéb gyomor-bélrendszeri megbetegedés;
- veseproblémák vagy húgyúti panaszok, beleértve a károsodott veseműködést (az Imipenem/Cilastatin Anfarm vérszintje megemelkedik a károsodott veseműködésű betegeknél. Központi idegrendszeri mellékhatások fordulhatnak elő, ha az adagot nem igazítják a veseműködéshez);
- bármely központi idegrendszeri betegség, mint pl. körülírt remegés, illetve epilepsziásremegés, illetve epilepsziás görcsrohamok;
- májproblémák.

A teszt (Coombs-teszt), amely a vörösvértesteket esetleg elpusztító antitestek jelenlétét jelzi, pozitív eredményt adhat. A kezelőorvosa ezt meg fogja beszélni a beteggel.

Gyermekek

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm adása nem javasolt 1 évesnél fiatalabb vagy veseproblémákkal küzdő gyermekek esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Imipenem/Cilastatin Anfarm

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, különösen az alábbi esetekben.

Ha a beteg ganciklovirt szed, mely egyes vírusos fertőzések kezelésére használatos.

Ha valproinsavat vagy nátrium-valproátot (melyek az epilepszia, bipoláris zavarok, migrén vagy skizofrénia kezelésére használatosak) vagy bármilyen véralvadásgátlót, pl. warfarint szed.

A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy az adott betegnél az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazható-e ezen gyógyszerekkel együttesen.

Terhesség és szoptatás

Fontos, hogy mielőtt a beteg Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot kap, közölje a kezelőorvosával, ha terhes, illetve teherbe kíván esni. Az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot nem vizsgálták terhes nők esetében. Terhesség esetén az Imipenem/Cilastatin Anfarm csak akkor alkalmazható, ha a kezelőorvos úgy dönt, hogy a várható előny felülmúlja a kezelés esetleges kockázatait a fejlődő magzatra nézve.

Fontos, hogy mielőtt a beteg Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot kap, közölje a kezelőorvosával, ha szoptat vagy szoptatni szeretne. A gyógyszer kis mennyiségben kiválasztódhat az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre. A kezelőorvos dönti majd el, hogy a beteg szoptatás alatt alkalmazhat-e Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Van néhány, ezzel a készítménnyel összefüggő mellékhatás (pl. olyan dolgok látása, hallása vagy érzékelése, amely nincsenek ott; szédülés, aluszékonyság és forgó jellegű szédülés), amelyek befolyásolhatják egyes betegek gépjárművezetéshez vagy munkagépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm nátriumot tartalmaz

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm hozzávetőlegesen 37,6 mg nátriumot (1,6 mmol) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 18,8 %-ának felnőtteknél.

Hogyan kell alkalmazni az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot?

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot orvos vagy más egészségügyi szakember készíti el és adja be a betegnek. A kezelőorvos dönti el, hogy mennyi Imipenem/Cilastatin Anfarm-ra van szükség.

Alkalmazása felnőtteknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja felnőttek és serdülők esetében 500 mg/500 mg 6 óránként, illetve 1000 mg/1000 mg 6 vagy 8 óránként. Akinek veseproblémái vannak, annak kezelőorvosa csökkentheti az adagját.

Alkalmazása gyermekeknél

A készítmény ajánlott adagja 1 éves vagy annál idősebb gyerekek esetében 15 mg/15 mg vagy 25 mg/25 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) 6 óránként. 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél és vesebetegségben szenvedő gyermekeknél az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazása nem javasolt.

Az alkalmazás módja

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot intravénásan (vénába) 20-30 perc alatt adják be ($\leq$ 500 mg/500 mg adag esetében) vagy 40-60 perc alatt ($>$ 500 mg/500 mg adag esetében). Hányinger esetén az infúzió beadásának üteme lassítható.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot kapott?

A túladagolás tünetei közé tartozhatnak a görcsrohamok, zavartság, remegés, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás és lelassult pulzus. Aki attól tart, hogy esetleg túl sok Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot kapott, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Budapest

Imipenem/Cilastatin Anfarm
500 mg/500 mg por oldatos infúzió
Nyilvános értékelő jelentés

Mit tegyen, akinek elfelejtették beadni az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot?

Aki attól tart, hogy esetleg kimaradt egy adag, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Lehetséges mellékhatások

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

Az alábbiakban felsorolt lehetséges mellékhatások gyakoriságának meghatározása az alábbi konvenció szerint történik:

- nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet,
- gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet,
- nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet,
- ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet,
- nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet,
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Az alábbi mellékhatások ritkán fordulnak elő, ha azonban az Imipenem/Cilastatin Anfarm alkalmazása során, vagy azt követően fellépnek, a gyógyszer adását fel kell függeszteni, és azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost.

- Allergiás reakciók, beleértve a bőrkiütést, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanatát (légzési vagy nyelési nehézséggel), és/vagy az alacsony vérnyomást.
- Bőrhámlás (toxikus epidermális nekrolízis).
- Súlyos bőrreakciók (Stevens–Johnson-szindróma és eritéma multiforme).
- A bőr és a szőrzet elvesztésével járó súlyos bőrkiütés (exfoliatív dermatitisz).

Egyéb lehetséges mellékhatások.

Gyakori:

- hányinger, hányás, hasmenés. A hányinger és hányás gyakrabban fordul elő alacsony fehérvérsejtszámú betegek esetében;
- duzzanat és vörösség a véna mentén, amely tapintásra rendkívül érzékeny;
- bőrkiütés;
- vérvizsgálatokkal kimutatott rendellenes májműködés;
- néhány fehérvérsejtfajta mennyiségének növekedése.

Nem gyakori:

- helyi bőrpír;
- helyi fájdalom és kemény csomó az injekció beadási helyén;
- bőrvizsketés;
- csalánkiütés;
- láz;
- általában a vérvizsgálatokkal kimutatott vérképzőszervi rendellenességek, melyek a vér alacsony elemeit érintik (a tünetek lehetnek: fáradtság, halvány bőr, a sebgyógyulás folyamatának megnyúlása);
- vérvizsgálatokkal kimutatott vesefunkció-, májfunkció- és vérképzőszervi rendellenességek;
- remegés és akaratlan izomrángás;
- görcsrohamok;
- pszichés zavarok (pl. hangulatingadozások és csökkent ítélőképesség);
- olyan dolgok látása, hallása vagy érzékelése, amelyek nincsenek ott (hallucinációk);
- zavartság;
- szédülés, aluszékonyság;
- alacsony vérnyomás.

Ritka:

- gombás fertőzés (kandidiázis);
- a fogak és/vagy a nyelv elszíneződése;
- súlyos hasmenéssel járó vastagbélgyulladás;
- az ízérzés zavarai;
- májelégtelenség;
- májgyulladás;
- hirtelen kialakuló veseelégtelenség;
- a vizelet mennyiségének és színének megváltozása;
- az agy megbetegedése, bizsergő érzés (zsibbadás), körülírt remegés;
- halláscsökkenés.

Nagyon ritka:

- gyulladás miatt bekövetkező súlyos májfunkció-csökkenés (fulmináns hepatitisz);
- a gyomorban vagy a belekben fellépő gyulladás (gasztroenteritisz);
- véres hasmenéssel járó bélgyulladás (hemorrágiás kolitisz);
- piros, megdagadt nyelv, a nyelvszemölcsök túlbujánzása, ami szőrös kinézetű nyelvet eredményez, gyomorégés, torokfájás, fokozott nyáltermelés;
- gyomorégés;
- forgó jellegű szédülés (vertigó), fejfájás;
- fülzúgás (tinnitusz);
- több ízületben fellépő fájdalom, gyengeség;
- szabálytalan szívverés, a szív erőteljesen vagy gyorsan ver;
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehézlégzés, rendellenesen felgyorsult és felületes légzés, fájdalom a gerinc felső részében;
- arckipirulás, az arc és az ajkak kékes elszíneződése, a bőr szerkezetének megváltozása, túlzott izzadás;
- nőknél a szeméremajak viszketése;
- a vérsejtek számának megváltozása;
- egy ritka, izomgyengeséggel járó betegség súlyosbodása (miaszténia grávisz súlyosbodása).

Nem ismert egyéb mellékhatások:

- rendellenes mozgások;
- izgatottság.

Hogyan kell az Imipenem/Cilastatin Anfarm-ot tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Feloldás után: az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 2 órán át igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni kivéve amikor az elkészítés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények biztosítása a felhasználó felelőssége.

Első felbontás/a gumidugó átszúrása után nem tárolható.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul az Imipenem/Cilastatin Anfarm forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. május 4. 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 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyagai: imipenem és cilasztatin.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Anfarm Hellas S.A.

A referencia készítmény az Egyesült Királyságban engedélyezett Primaxin 500 mg/ 500 mg por oldatos infúzióhoz (Merck Sharp & Dohme Ltd). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A készítmény terápiás javallatai a referencia-gyógyszerével lényegében megegyeznek. Az Imipenem/Cilastatin Anfarm az alábbi fertőzések kezelésére javallt felnőttek és 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében:

- szövődményes intraabdominális fertőzések,
- súlyos pneumonia, beleértve a kórházi kezeléssel és gépi lélegeztetéssel összefüggésbe hozható pneumoniákat,
- intra- és postpartum fertőzések,
- szövődményes húgyúti fertőzések,
- szövődményes bőr és lágyrész fertőzések.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm használható olyan neutropeniás betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben, valamint olyan betegek kezelésére, akiknél bármelyik fent felsorolt fertőzéssel összefüggő, vagy feltételezhetően összefüggő bacteraemia alakult ki.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm 500 mg/ 500 mg por oldatos infúzióhoz gyógyszerkészítmény imipenem-monohidráttal és cilasztatin-nátriummal tartalmaz hatóanyagként.

Kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (6) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia készítmény az Egyesült Királyságban engedélyezett Primaxin 500 mg/ 500 mg por oldatos infúzióhoz (Merck Sharp & Dohme Ltd). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyagok

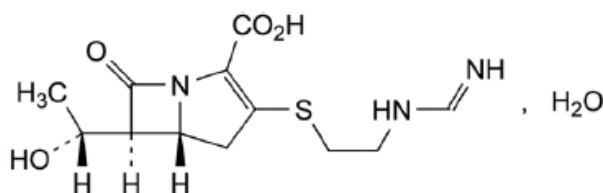
II.2.1 Hatóanyag – Imipenem-monohidrát

Az imipenem-monohidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): imipenem monohydrate

Kémiai név: (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-3-[[2-[(iminometil)amino]-etil]szulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-monohidrát

Szerkezet:



Az imipenem-monohidrát fehér, csaknem fehér vagy halványsárga, enyhén higroszkópos por, vízben és metanolban kis mértékben oldódik. A molekula 3 kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás- és készítményspecifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradékra, nehézfémekre, részecskeméret eloszlásra, sterilitásra és bakteriális endotoxinra.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur. imipenem-monohidrátra vonatkozó illetve általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 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 újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

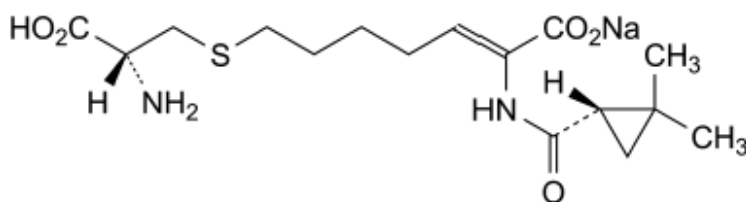
II.2.2 Hatóanyag – Cilasztatin-nátrium

A cilasztatin-nátrium hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): cilastatin sodium

Kémiai név: nátrium (Z)-7-[[[(2R)-2-amino-2-karboxietil]szulfanil]-2-[[[(1S)-2,2-dimetil-ciklopropil]karbonil]amino]hept-2-enoát.

Szerkezet:



A cilasztatin-nátrium fehér vagy halványsárga, amorf, higroszkópos por, vízben és metanolban nagyon jól, vízmentes etanolban kis mértékben, dimetil-szulfoxidban kevésbé oldódik. A molekula 2 kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-és készítményspecifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradékra, nehézfémekre, részecskeméret eloszlásra, sterilitásra és bakteriális endotoxinra.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur. cilasztatin-nátrium-ra vonatkozó illetve általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 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 újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: Fehér vagy világossárga színű por.

Csomagolása: Tiszta, színtelen 20 ml-es III-as típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárva.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/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 eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: nátrium-hidrogénkarbonát.

A segédanyag minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (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 specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt.

A készítmény tárolási körülményei: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Első felbontás/a gumidugó átszúrása után nem tárolható. Az elkészített oldat nem fagyasztható!

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A 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 hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az imipenem és a cilasztatin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal 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 Imipenem/Cilastatin Anfarm két hatóanyagát, az imipenemet és a cilasztatin-nátriumot 1:1 súlyarányban tartalmazza.

Az imipenem, mely N-formimidoid-tienamicin néven is ismert, az tienamicin félszintetikus származéka, melyet a *Streptomyces cattleya* nevű fonalas baktérium termel.

Az imipenem antibakteriális hatását úgy fejt ki, hogy a penicillinkötő fehérjékhez (PBP) kötődve gátolja a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok sejtfalszintézisét.

A cilasztatin-nátrium a vese imipenemet metabolizáló és inaktíváló dehidropeptidáz-I enzimének kompetitív, reverzibilis és specifikus inhibitora. Mentese az intrinszik antibakteriális hatástól, és az imipenem antibakteriális hatását sem befolyásolja.

III.3 Farmakokinetika

A hatóanyagokra vonatkozóan a kérelmező új farmakokinetikai vizsgálatokat nem végzett, ezek elvégzése nem is szükséges, mert a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert kinetikai tulajdonságokkal.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Cilasztatin imipenemmel történő 1:1 arányú együttadása az imipenem nephrotoxicus hatását nyulakban és majmokban is kivédte. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a cilasztatin az imipenem nephrotoxicus hatását azáltal védi ki, hogy megakadályozza az imipenem belépését a tubularis sejtekbe.

Nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat állatokon az imipenem-cilasztatin karcinogén potenciáljának megállapítása érdekében. A vemhes cynomolgus majmokon végzett teratológiai vizsgálat anyai toxicitást eredményezett, ide értve a hányást, étvágytalanságot, testsúlytömeg-csökkenést, hasmenést, abortuszt és néhány esetben az állat elpusztulását.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az imipenem-cilasztatin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek. Nem-klinikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az imipenem és a cilasztatin tolerálhatósága, hatásossága és biztonságossági profilja jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag kombináció hatásossági, biztonságossági és tolerálhatósági tulajdonságairól.

A gyógyszerformából eredően (felhasználásra kész állapotban a kérelmezett és a referencia-gyógyszer is hasonló összetételű vizes oldat) egyenértékűségük vizsgálat nélkül is kimondható.

IV.2 Farmakokinetika

Imipenem

Felszívódás: egészséges önkénteseknek 20 perc alatt intravénásan beadott imipenem/cilasztatin infúzió 12-20 µg/ml imipenem plazma-csúcskoncentrációt eredményezett a 250 mg/250 mg-os adag esetében, 21-58 µg/ml-t az 500 mg/500 mg-os adag esetében és 41-83 µg/ml-t az 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazásakor. A plazma átlagos imipenem csúcskoncentrációi 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg, illetve 1000 mg/1000 mg-os adag beadását követően 17, 39, illetve 66 µg/ml voltak. A fenti adagok alkalmazása esetén az imipenem szintje a vérplazmában 4-6 óra alatt csökken 1 µg/ml alá.

Eloszlás: az imipenem hozzávetőlegesen 20 %-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció: az imipenem önmagában való alkalmazása esetén a szer lebontását a vesében található dehidropeptidáz-I enzim végzi. Több vizsgálat arról számolt be, hogy imipenem önmagában való alkalmazása esetén a vizeletben a szer 5-40 %-a, átlagosan 15-20 %-a jelenik meg.

Elimináció: az imipenem felezési ideje a plazmában egy óra volt. Az alkalmazást követő 10 órán belül az antibiotikum körülbelül 70%-a változatlan formában volt kimutatható a vizeletben, míg a szer további húgyúti kiválasztódása nem volt kimutatható. Az imipenem/cilasztatin 500 mg/500 mg-os adagjának alkalmazását követően az imipenem koncentrációja a vizeletben 8 órán keresztül meghaladta a 10 µg/ml-t. A beadott dózis fennmaradó része a vizeletben antibakteriális hatással nem bíró, inaktív metabolitok formájában volt kimutatható, míg a székletbe az imipenem lényegében nem választódott ki.

Normál vesefunkciójú betegekben az imipenem a plazmában és a vizeletben még 6 óránkénti 500 mg/500 mg-os imipenem/cilasztatin dózisok adagolása esetén sem akkumulálódik.

Cilasztatin

Felszívódás: 20 perc alatt intravénásan beadott imipenem/cilasztatin infúzió 21-26 µg/ml cilasztatin plazma-csúcskoncentrációt eredményezett a 250 mg/250 mg-os adag esetében, 21-55 µg/ml-t az 500 mg/500 mg adag esetében és 56-88 µg/ml-t az 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazásakor. A plazma átlagos cilasztatin- csúcskoncentrációi 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg, illetve 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazását követően 22, 42, illetve 72 µg/ml voltak.

Eloszlás: a cilasztatin hozzávetőleg 40 %-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció és elimináció: a cilasztatin felezési ideje a plazmában hozzávetőlegesen 1 óra. Az imipenem/cilasztatin alkalmazását követő 10 órán belül a cilasztatin körülbelül 70-80%-a változatlan formában volt kimutatható a vizeletben. Ezt követően a vizeletben cilasztatin nem jelent meg. Körülbelül 10% N-acetil metabolit formájában volt kimutatható, melynek dehidropeptidáz-gátló aktivitása a cilasztatinéhoz hasonló. A vese dehidropeptidáz-I aktivitása a cilasztatin vérből történő kiválasztódása után nem sokkal visszatér a normál szintre.

Az Imipenem/Cilasztatin Anfarm 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítmény összetételének. Ebben az esetben nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták. A kérelmező új, a klinikai hatásosságot célzó vizsgálatot nem végzett, ilyen vizsgálat a generikus készítmények esetében nem szükséges.

Az imipenem antibakteriális hatását úgy fejtí ki, hogy a penicillinkötő fehérjékhez (PBP) kötődve gátolja a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok sejtfalszintézisét.

A cilasztatin-nátrium a vese imipenemet metabolizáló és inaktíváló dehidropeptidáz-I enzimének kompetitív, reverzibilis és specifikus inhibitora. Mentés az intrinsic antibakteriális hatástól, és az imipenem antibakteriális hatását sem befolyásolja.

A rezisztencia mechanizmusa

Az imipenemmel szembeni rezisztencia az alábbiak következménye lehet:

- A Gram-negatív baktériumok külső membránjának csökkent permeabilitása (a csökkent porintermelés miatt).
- Egy efflux pumpa aktívan eltávolíthatja az imipenemet a sejtéből.
- A penicillinkötő fehérjék csökkent affinitása az imipenemhez.
- Az imipenem a legtöbb béta-laktamáz közvetítette hidrolízissel szemben stabil, beleértve a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által termelt penicillinázokat és cefalosporinázokat, kivéve a viszonylag ritka karbapenem-hidrolizáló béta-laktamázokat. Más karbapenemekkel szemben rezisztens fajok általában rezisztensek az imipenemre is. A hatásterületet tekintve nincs keresztrezisztencia az imipenem és a kinolon, aminoglikozid, makrolid és tetraciklin csoportba tartozó szerek között.

IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény biztonságos alkalmazását publikált adatok igazolják.

A kérelmező új, a klinikai biztonságosságot célzó vizsgálatot nem végzett, ilyen vizsgálat a generikus készítmények esetében nem szükséges.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A hatóanyagok farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. Az Imipenem/Cilastatin Anfarm 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz forgalomba-hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

Verziószám: 0.2, Aláírás dátuma: 2020.09.28

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs
Hiányzó információ	Nincs

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 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 gyógyszer-portálon 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 Imipenem/Cilastatin Anfarm feloldás után vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálat nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az imipenem/cilasztatin hatóanyagok fix kombinációjának generikus készítménye.

A kért javallat: az alábbi fertőzések kezelése felnőttek és 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében:

- szövődmenyes intraabdominális fertőzések,
- súlyos pneumonia, beleértve a kórházi kezeléssel és gépi lélegeztetéssel összefüggésbe hozható pneumoniákat,
- intra- és postpartum fertőzések,
- szövődmenyes húgyúti fertőzések,
- szövődmenyes bőr és lágyrész fertőzések.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm használható olyan neutropeniás betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben, valamint olyan betegek kezelésére, akiknél bármelyik fent felsorolt fertőzéssel összefüggő, vagy feltételezhetően összefüggő bacteraemia alakult ki.

Az Imipenem/Cilastatin Anfarm feloldás után vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek. A referencia készítmény az Egyesült Királyságban engedélyezett Primaxin 500 mg/ 500 mg por oldatos infúzióhoz (Merck Sharp & Dohme Ltd).

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagokra 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: