



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Imicilex

500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz

(imipenem/cilasztatin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharmacenter Europe Kft.

Kelt: 2020. október 8.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Imipenem-monohidrát.....	11
II.2.2 Cilasztatin-nátrium.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	15
III.2 Farmakológia	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia.....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	17
IV.2 Farmakokinetika	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	19
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	16
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	21

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 értékelt az Imicilex 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 a Pharmacenter Europe Kft..

A készítmény hatóanyagai 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 Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz (a továbbiakban: Imicilex) fehér vagy világossárga színű por 20 ml-es, szintelen, I-es típusú üvegből készült, szürke butil gumidugóval és zöld lepattintható alumínium fedéllel lezárt injekciós üvegbe töltve. A kiszerelések 10 db injekciós üveget tartalmaznak.

Az Imicilex 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 Imicilex-et, mert annál az alábbiak közül egy (vagy több) fertőzéstípus fennáll:

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

Az Imicilex alkalmazható olyan lázas betegek kezelésére, akiknek alacsony a fehérvérsejtszámuk, és a lázuk feltehetőleg bakteriális fertőzésnek tudható be.

Az Imicilex alkalmazható a vér olyan bakteriális fertőzésének kezelésére, amely kapcsolatban állhat valamely fent említett fertőzéstípussal.

Tudnivalók az Imicilex alkalmazása előtt

Nem alkalmazható az Imicilex 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 Imicilex 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 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 Imicilex adása nem javasolt 1 évesnél fiatalabb vagy veseproblémákkal küzdő gyermekek esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Imicilex

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 Imicilex alkalmazható-e ezen gyógyszerekkel együttesen.

Terhesség és szoptatás

Fontos, hogy mielőtt a beteg Imicilex-et kap, közölje a kezelőorvosával, ha terhes, illetve terbe kíván esni. Az Imicilex-et nem vizsgálták terhes nők esetében. Terhesség esetén az Imicilex 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 Imicilex-et 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 Imicilex-et.

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 Imicilex nátriumot tartalmaz

Az Imicilex 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 Imicilex-et?

Az Imicilex-et orvos vagy más egészségügyi szakember készíti el és adja be a betegnek. A kezelőorvos dönti el, hogy mennyi Imicilex-re 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 15/15 vagy 25/25 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) 6 óránként. 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél és vesebetegségben szenvedő gyermekeknél az Imicilex alkalmazása nem javasolt.

Az alkalmazás módja

Az Imicilex-et 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 Imicilex-et kapott?

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

Mit tegyen, akinek elfelejtették beadni az Imicilex-et?

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 Imicilex 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;
- bőrviszketés;
- csalánkiütés;
- láz;
- általában a vérvizsgálatokkal kimutatott vérképzőszervi rendellenességek, melyek a vér alacsony elemeit érintik (a tünetek lehetnek: fáradtság, halvány bőr, a sebgyógyulás folyamatának meggyúlása);
- 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 (hemorrhágiás 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 vörsejtek számának megváltozása;
- egy ritka, izomgyengeséggel járó betegség súlyosbodása (miaszténia grávisz súlyosbodása).

Nem ismert:

- rendellenes mozgások;
- izgatottság.

Hogyan kell az Imicilex-et tárolni?

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Feloldás után: az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 8 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.

A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a 8 órát.

Első felbontás/a gumidugó átszúrása után nem tárolható.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. szeptember 22-én 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 a Pharmacenter Europe Kft.

Az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz esetében nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. A Magyarországon forgalomban lévő originális és referencia-készítmény a Tienam 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz, MSD Pharma Hungary kft.

A készítmény terápiás javallatai a referencia-gyógyszerével lényegében megegyeznek. Az Imicilex 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 Imicilex 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 Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz gyógyszerkészítmény imipenem-monohidrátot és cilasztatin-nátriumot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia-készítmény a Magyarországon 1990-ben engedélyezett Tienam 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz (MSD Pharma Hungary Kft.). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyagok

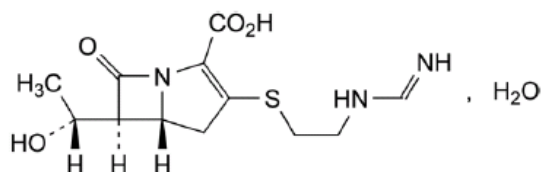
II.2.1 Imipenem-monohidrát

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

Nemzetközi szabadnév (INN): imipenem monohydrate

Kémiai név: (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-3-[[2-[(iminometil)amino]-etil]szulfanyl]-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 polimorfiára nem hajlamos.

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- és nehézfém-maradéokra, valamint az újravizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag parenterális készítményben történő felhasználása miatt a mikrobiológiai tisztaságra és a bakteriális endotoxinra is megállapított követelményt.

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.

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

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

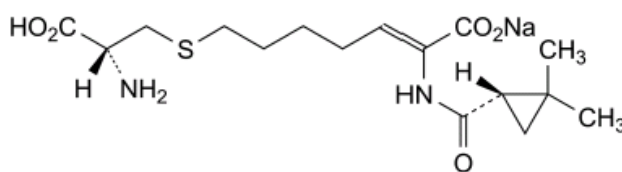
II.2.2 Cilasztatin-nátrium

A cilasztatin-nátrium hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): cilastatin sodium

Kémiai név: nátrium (Z)-7-[[[(2R)-2-amino-2-karboxietil]szulfanil]-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciklopropil]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 polimorfjára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus újvizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag parenterális készítményben történő felhasználása miatt a mikrobiológiai tisztaságra és a bakteriális endotoxinra is megállapított követelményt.

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 EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy világossárga színű por.

Csomagolása: 20 ml-es, színtelen, I-es típusú üvegből készült, sötét butil gumidugóval és zöld lepattintható alumínium fedéllel lezárt injekciós üveg.

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 segédanyagot tartalmazza: nátrium-hidrogénkarbonát.

A segédanyag 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. Összehasonlító szennyezésprofilvizsgálatok 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 GMP-nek való megfelelősége 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 lejáratit időt. A készítmény tárolási körülménye: „Legfeljebb 30°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 lejáratit 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 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 Imicilex két hatóanyagát, az imipenemet és a cilasztatin-nátriumot 1:1 súlyarányban tartalmazza.

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

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.

III.3 Farmakokinetika

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

III.4 Toxikológia

Ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az imipenem önmagában a vesékre korlátozódó toxicitással bír. Cilasztatin imipenemmel történő 1:1 arányú együtt adása 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.

A vemhes cynomolgus majmokkal végzett teratológiai vizsgálat, melynek során napi 40/40 mg/ttkg adagban (intravénás bólus injekció formájában) adtak imipenem cilasztatin-nátriumot,

anyai toxicitást eredményezett – ide értve a hányást, étvágytalanságot, testsúlycsökkenést, hasmenést, abortuszt és néhány esetben az állat elpusztulását. Amikor imipenem cilasztatin-nátriumot (körülbelül napi 100/100 mg/ttkg ot, vagy hozzávetőleg a szokásos, ajánlott napi humán intravénás dózis háromszorosát) adtak vemhes cynomolgus majmoknak, a humán klinikai alkalmazásnak megfelelő intravénás infúzió sebességével, minimális anyai intolerancia alakult ki (esetenként hányás), míg anyai elhalálozás nem fordult elő, teratogenitásra utaló bizonyítékra nem derült fény, azonban az embrionális halálozás a kontroll-csoporthoz képest megnőtt.

Nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat állatokon az imipenem-cilasztatin karcinogén potenciáljának megállapítása érdekében.

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 nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az imipenem és a cilasztatin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból 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. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A gyógyszerformából eredően (felhasználásra kész állapotban a kérelmezett és a referenciagyógyszer 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.

Bioegyenértékűség

Az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek. Az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz készítmény ezért bioegyenértékű az originális készítménnyel (Tienam 500mg/500mg por oldatos infúzióhoz, MSD Pharma Hungary Kft.)

IV.3 Farmakodinámia

Mivel a készítmény hatóanyagának hatásmódja jól ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

Irodalmi adatok szerint a cilasztatin a dehidropeptidáz-I enzim specifikus inhibitora, az imipenem metabolizmusát hatékonyan gátolja. Így imipenem és cilasztatin együttes adása lehetővé teszi a terápiás, antibakteriális imipenem-koncentráció elérését a vizeletben és a plazmában.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az imipenem/cilasztatin több mint egy évtizede alkalmazzák a klinikumban a megjelölt javallatban. A hatóanyag klinikai hatékonyságát közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményt nem nyújtottak be, ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az imipenem/cilasztatin hatóanyagú készítmények több mint egy évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz 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	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 kísérőirataiban 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 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 Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos készítmény 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:

- 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 Imicilex 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 Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek. Az Imicilex 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz készítmény ezért bioegyenértékű az originális készítménnyel (Tienam 500mg/500mg por oldatos infúzióhoz, MSD Pharma Hungary Kft.)

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: