



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Értékelés-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:

Linesan
2 mg/ml oldatos infúzió

(linezolid)

Nemzeti eljárás

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

Kelt: 2021.01.12.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Linesan alkalmazása előtt.....	5
Hogyan kell alkalmazni az Linesant-t?	8
Lehetséges mellékhatások	9
Hogyan kell a Linesan-t tárolni?	11
Tudományos összefoglaló	12
I. BEVEZETÉS	13
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK	14
II.1 Bevezetés	14
II.2 Hatóanyag – linezolid.....	14
II.1 Gyógyszerkészítmény	15
II.2 Kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása	16
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	17
III.1 Bevezetés	17
III.2 Farmakológia.....	17
III.3 Farmakokinetika	17
III.4 Toxikológia	17
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	18
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	18
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK	19
IV.1 Bevezetés	19
IV.2 Farmakokinetika	19
IV.3 Farmakodinámia	20
IV.4 Klinikai hatásosság	20
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia	21
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	22
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVAS- LAT 23	
V.1 Összefoglalás.....	23
V.2 Osztályozás.....	23
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	23

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	24
--	----

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából. Az Intézet a beadványt megfelelőnek találta, majd kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Anfarm Hellas S.A.

A Linesan 2mg/ml infúziós oldat hatóanyaga linezolid. A készítmény 2 mg linezolidot tartalmaz milliliterenként, azaz 600 mg linezolidot tartalmaz 300 ml-es infúziós zsákonként.

Egyéb összetevők:

- glükóz (glükóz-monohidrát formájában)
- nátrium-citrát
- vízmentes citromsav
- sósav vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
- injekcióhoz való víz.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió (továbbiakban Linesan) színtelen vagy sárga, tiszta, látható részecskéktől mentes oldat.

Egyszer használatos, használatra kész, lezárt 300 ml-es, 600 mg linezolidot tartalmazó polipropilén infúziós zsák, polikarbonát elasztomer csatlakozóval, lezárt laminált fólia védőcsomagolásban. A készítmény 1, 2, 5, 10, 20 vagy 25 db infúziós zsák dobozonkénti kiszerezésben kerül forgalomba.

A linezolid az úgynevezett oxazolidinonok csoportjába tartozó antibiotikum, amely bizonyos fertőzéseket okozó baktériumok (kórokozók) szaporodásának megakadályozása révén hat.

A készítmény javallata:

- ellátásban szerzett tüdőgyulladás
- közösségben szerzett tüdőgyulladás
- egyes bőrt vagy a bőr alatti szöveteket érintő fertőzések kezelése.

A Linesan felnőtteknél akkor javallott egészségügyi ellátásban (nosocomialis) vagy közösségben szerzett tüdőgyulladás, valamint szövődményes bőr- és légútrészfertőzések kezelésére, ha ezeket megfelelően igazoltan vagy feltételezhetően linezolidra érzékeny Gram-pozitív baktériumok okozza. A készítmény nem hatásos Gram-negatív patogének által okozott fertőzésekkel szemben. Amennyiben Gram-negatív patogént is igazolnak vagy feltételeznek, egyidejűleg Gram-negatív kórokozókkal szembeni specifikus kezelést is el kell kezdeni.

Linezolid-kezelést csak kórházi körülmények között és a megfelelő szakemberrel, például mikrobiológussal vagy infektológus szakemberrel való konzultációt követően szabad elkezdni. Alkalmazása során figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

Tudnivalók a Linesan alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Linesan, ha a beteg:

- allergiás a linezolidra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- jelenleg vagy az elmúlt 2 hétben monoamino-oxidáz-gátlónak (MAOI) nevezett gyógyszert (pl. fenelzint, izokarboxazidot, szelegilint, moklobemidet) szed vagy szedett;
- szoptat, mert a linezolid bejut az anyatejbe és hatással lehet a csecsemőre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Linesan alkalmazása előtt a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember felméri a beteg egészségügyi állapotát. Előfordulhat, hogy a Linesan nem alkalmas a beteg számára, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll.

Ennek eldöntésére a beteg válasza alapján - szükség esetén a kezelőorvos segítségével-, meg kell bizonyosodni arról, hogy az alábbiak bármelyike vonatkozik-e rá:

- magas vérnyomása van – függetlenül attól, hogy gyógyszeres kezelés alatt áll-e;
- fokozott pajzsmirigyműködése van;
- mellékveséket érintő daganatban (feokromocitóma) vagy olyan tünetegyüttesben szenved, amit a hormonrendszert érintő daganatok okoznak, és aminek a tünete hasmenés, a bőr kipirulása, sípoló légzés (karcinoid szindróma);
- mániás depresszióban, szkizofréniával együtt jelentkező kedélybetegségben, mentális (szellemi) zavarokban, vagy egyéb mentális betegségekben szenved.

Ha a fentiek bármelyike fennáll, arról a kezelőorvosnak tudni kell, hogy a kezelés előtt vagy alatt ellenőrizhesse a beteg általános egészségi állapotát és a vérnyomását, vagy határozhasson arról, hogy egy másik kezelés megfelelőbb a beteg számára.

A készítmény beadása előtt a kezelőorvost tájékoztatni kell a jelenlegi vagy múltbeli egészségügyi problémákról, beleértve arról is, ha a beteg:

- könnyen keletkező véraláfutásokat és vérzéseket tapasztal(t);
- vérszegény (anémia);
- fertőzésekre hajlamos;
- tapasztalt korábban görcsrohamot;
- fennálló máj- vagy vesebetegségről, különösen akkor, ha a beteg művesekezelésben (dialízisben) részesül;
- hasmenést tapasztal.

Azonnal értesíteni kell a kezelőorvost, ha a beteg a kezelés alatt az alábbiak bármelyike jelentkezik:

- látászavarok, például homályos látás, megváltozott színlátás, nehezen látja a részleteket, vagy kisebb lesz a látótere;
- érzéskiesés a karokban vagy a lábokban, vagy zsibbadás a végtagokban;
- az antibiotikumok, többek között a linezolid alkalmazása alatt és után hasmenés jelentkezhet. Amennyiben ez súlyos vagy tartós, illetve ha a széklet vért vagy nyákot tartalmaz, azonnal abba kell hagyni a linezolid alkalmazását, és konzultálni a kezelőorvossal. Ilyen esetben nem szabad bélmozgást leállító vagy lassító gyógyszereket alkalmazni;
- visszatérő émelygés vagy hányás, hasfájás vagy szapora légzés.

Egyéb gyógyszerek és a Linesan

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

Fennáll annak a kockázata, hogy a linezolid esetenként kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel, és olyan mellékhatásokat okoz, mint például vérnyomás-, testhő-mérséklet- vagy pulzusszám-változás.

Tájékoztatni kell a kezelőorvost, mert nem alkalmazható a linezolid-kezelés, amennyiben a beteg az alábbi gyógyszereket szedi vagy szedte az utóbbi 2 hétben:

- monoamino-oxidáz gátlók (MAOI-k, például fenelzin, izokarboxazid, szelegilin, moklobemid). Ezeket a gyógyszereket depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére adhatják.

Arról is tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg az alábbi gyógyszereket szedi:

- megfűlés vagy influenza olyan orrdugulást csökkentő gyógyszerei, mint a pszeudoefedrin- vagy fenilpropanolamin-tartalmú szerek;
- asztma kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, például szalbutamol, terbutalin, fenoterol;
- bizonyos depresszió elleni szerek (antidepresszánsok), az úgynevezett triciklusos antidepresszánsok vagy szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k). Számos ilyen gyógyszer létezik, például az amitriptilin, citaloprá, klomipramin, doszulepin, doxepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, lofepramin, paroxetin, szertralin;
- migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a szumatriptán és a zolmitriptán;
- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakciók kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például az adrenalin (epinefrin);
- vérnyomásemelő gyógyszerek, például noradrenalin (norepinefrin), dopamin és dobutamin;
- közepes vagy nagyfokú fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint amilyen a petidin;
- szorongásos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a buspiron;
- véralvadást gátló gyógyszerek, például a warfarin;
- egy rifampicinnek nevezett antibiotikum;

Lehetséges, hogy a kezelőorvos ennek ellenére is a Linesan alkalmazása mellett dönt, azonban ellenőriznie kell a beteg általános egészségi állapotát és vérnyomását a kezelés előtt és alatt. Kezelőorvos dönthet úgy is, hogy másik kezelést alkalmaz.

A Linesan egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A linezolid étkezés előtt, étkezés közben vagy étkezés után is alkalmazható.

Érett sajtok, élesztőkivonatok vagy szójakivonatok (például szójaszószt), valamint az alkohol, különösen a csapolt sör és a bor nagymennyiségű fogyasztása esetén a gyógyszer reakcióba léphet a bennük természetesen előforduló tiraminnak nevezett anyaggal, ami vérnyomás-emelkedést válthat ki, ezért fogyasztásukat a kezelés ideje alatt kerülni kell.

Ha evés vagy ivás után lüktető fejfájás jelentkezik, azonnal értesíteni kell a kezelőorvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

A linezolid terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert, ezért a készítmény terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha ezt a kezelőorvosa javasolja.

A Linesan alkalmazása alatt a beteg nem szoptathat, mivel a hatóanyag bejut az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A linezolid szédülést vagy látászavarokat okozhat. Ha ez bekövetkezik, a beteg gépjárművet nem vezethet és gépet nem kezelhet, mert a rosszullet befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Linesan glükóz-monohidrátot és nátriumot tartalmaz

13,7 g glükózt tartalmaz 300 ml oldatos infúzió, amit cukorbetegség (diabétesz mellitusz) esetén figyelembe kell venni.

114 mg nátriumot (5 mmol) tartalmaz 300 ml oldatos infúzió, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

Hogyan kell alkalmazni az Linesan-t?

Alkalmazása felnőtteknél:

Ezt a gyógyszert vénába bekötött cseppinfúzióban kapja a beteg a kezelőorvostól vagy az egészségügyi szakembertől. A készítményt beadását, az adagolás és a kezelés hosszának meghatározását is a kezelőorvos vagy egészségügyi szakember végzi.

Az ajánlott adag felnőttek (18 éven felüliek) számára 300 ml (600 mg linezolid) naponta kétszer, amit közvetlenül a véráramba bekötött (intravénás) cseppinfúzióban kap meg a beteg, 30-120 perc alatt.

Aki művesekezelés alatt áll, a Linesan-t a művesekezelés után kell megkapnia.

A kezelés időtartama általában 10–14 nap, de akár 28 napig is tarthat. A gyógyszer biztonságát és hatásosságát nem igazolták 28 napnál tovább tartó kezelések esetén.

A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy a beteget mennyi ideig kell kezelni. A linezolid alkalmazása alatt a kezelőorvos rendszeresen végeztet vérvizsgálatokat, hogy ellenőrizze a vérképét. A kezelőorvosnak rendszeresen látásvizsgálatot is kell végeztetnie a betegen, amennyiben a linezolid-kezelés 28 napnál tovább tart.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Linesan általában nem alkalmazható gyermekek és (18 év alatti) serdülők kezelésére.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Linesan-t kapott?

Amennyiben fennáll a lehetősége, hogy a beteg az előírtnál több Linesan-t kapott, azonnal értesíteni kell a kezelőorvost vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mit tegyen, aki az előírtnál kevesebb Linesan-t kapott?

Mivel ezt a gyógyszert szoros felügyelet alatt alkalmazzák, nagyon valószínűtlen, hogy kimarad egy adag. Amennyiben fennáll a lehetősége, hogy a beteg kezelése során kimaradt egy adag, azonnal értesíteni kell a kezelőorvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal értesíteni kell a kezelőorvost vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Linesan-nal végzett kezelés során az alábbi mellékhatások közül bármelyike észlelhető:

Az alábbi nemkívánatos hatásokat figyelték meg és jelentették a linezolid-kezelés során, a következő gyakoriságokkal:

- 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).

Súlyos mellékhatások (zárójelben a gyakorisággal):

- súlyos bőrrendellenességek (nem ismert gyakorisággal), vizenyős duzzanat, különösen az arc környékén és a toroknál (nem ismert gyakorisággal), zihálás és/vagy légszomj (nem ismert gyakorisággal). Ez allergiás reakció jele lehet, és lehet, hogy szükségessé válhat a Linesan leállítása.
Bőrreakciók, például vörös, fájdalmas és hámló bőrelváltozás (dermatitisz) (nem gyakori mellékhatás), bőrkiütés (gyakori mellékhatás), viszketés (gyakori mellékhatás);
- látászavarok, például homályosan látás (nem gyakori mellékhatás), a színlátás megváltozása (nem ismert gyakorisággal), nehezen látja a részleteket (nem ismert gyakorisággal), vagy beszűkül a látótere (ritka mellékhatás);
- súlyos fokú hasmenés, véres és/vagy nyákos széklettel (antibiotikum-kezeléssel összefüggő vastagbélgyulladás [kolitisz], beleértve az álhártyás vastagbélgyuladást is), amely nagyon ritka esetekben életveszélyes szövődmények kialakulásához vezethet (ritka mellékhatás);
- visszatérő hányinger vagy hányás, hasi fájdalom vagy szapora légzés (nem ismert gyakorisággal);
- a linezolid alkalmazásával kapcsolatban beszámoltak görcsrohamokról (nem gyakori mellékhatás). Tájékoztatnia kell kezelőorvost, ha izgatottság, zavartság, delírium, izommerevség, izomremegés, koordinációs zavar és görcsroham lép fel egyéb, szelektív szerotonin-visszavétel-gátlóként (SSRI) ismert depresszió elleni szerek egyidejű szedése mellett (nem ismert gyakorisággal);
- megmagyarázhatatlan vérzések vagy véraláfutások, amelyek bizonyos vérsejtek számának megváltozásával hozhatók összefüggésbe, és hatással lehetnek a véralvadásra, vagy vérszegénységhez vezethetnek (gyakori mellékhatás);
- bizonyos sejtek számának megváltozása a vérben, ami a fertőzésekkel szembeni ellenállását befolyásolhatja (gyakori mellékhatás), fertőzés jelei lehetnek többek között: láz (gyakori mellékhatás), torokfájás (nem gyakori mellékhatás), szájbán megjelentő fekélyek (nem gyakori mellékhatás), fáradékonyság (nem gyakori mellékhatás);
- hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori mellékhatás);
- görcsrohamok (nem gyakori mellékhatás);

- átmeneti agyi vérellátási zavar (az agy vérkeringésének átmeneti zavara, ami rövidtávon olyan tüneteket okozhat, mint a látásvesztés, a karok, a lábak gyengesége, zavart beszéd, eszméletvesztés) (nem gyakori mellékhatás);
- fülszengés (tinnitus) (nem gyakori mellékhatás).

Zsibbadásról, bizsergésről vagy homályos látásról számoltak be olyan betegek, akik a linezolidet több mint 28 napig kapták. Aki látászavarokat tapasztal, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Egyéb mellékhatások:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gombás fertőzések, különösen a hüvely- vagy a szájnyálkahártya gombás fertőzései;
- fejfájás;
- fémes szájíz;
- hasmenés, hányinger vagy hányás;
- egyes vérvizsgálati eredmények megváltozása, beleértve azokat, melyek a vese- vagy májműködést mutatják, vagy a vércukorszint változásai;
- alvászavarok;
- vérnyomás-emelkedés;
- a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység vagy anémia);
- szédülés;
- egy pontra korlátozódó vagy kiterjedt hasi fájdalom;
- székrekedés;
- emésztési zavar;
- helyi fájdalom.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- nőknél jelentkező hüvelygyulladás, vagy a nemi szerv területének gyulladása;
- bizsergés- vagy zsibbadásérzés;
- nyelvduzzanat, nyelv fájdalom vagy a nyelv elszíneződése;
- fájdalom az infúzió beadásának helyén a beadás helye körül;
- visszér-gyulladás (beleértve azt a területet is, ahová az infúziót beadják);
- gyakoribb vizeletürítés;
- hidegrázás;
- szomjúságérzet;
- fokozott verejtékezés;
- a vese- vagy májműködést jelző fehérjék, sók vagy enzimek értékének a változásai a vérben;
- a vér alacsony nátriumtartalma (hiponatrémia);
- veseelégtelenség;
- a vérlemezkek számának csökkenése;
- haspuffadás;
- fájdalom az injekció beadásának helyén;
- a kreatinin nevű vegyület emelkedett szintje a vérben;
- gyomorfájdalom;
- szívritmuszavarok (pl. szaporább szívverés).

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fogfelület elszíneződése, amit csak szakszerű fogtisztítással lehet eltávolítani (kézi tisztítás).

Az alábbi mellékhatásokról ugyancsak beszámoltak (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- hajhullás (alopécia);
- a vérsejtek számának csökkenése;
- gyengeség és/vagy az érzékelés megváltozása.

Hogyan kell a Linesan-t tárolni?

A fénytől való védelem érdekében a felhasználásig az eredeti csomagolásban (védőcsomagolásban és a dobozában) tárolandó.

Felbontás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

A kórházi személyzet beadás előtt szabad szemmel megvizsgálja az oldatot, és csak tiszta, rézecséktől mentes oldatot fog felhasználni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. augusztus 25-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 hatóanyaga: linezolid.

A linezolid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió készítmény esetében nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. A referens készítmény a Zyvox 2 mg/ml solution for infusion (Pfizer Ltd, UK) volt.

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

A készítmény terápiás javallata nosocomialis pneumonia, közösségben szerzett pneumonia és szövődmenyes bőr és lágyrészfertőzések kezelése, ha ezeket igazoltan vagy feltételezhetően linezolidra érzékeny Gram-pozitív baktériumok okozzák.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 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 Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió gyógyszerkészítmény linezolidot tartalmaz hatóanyagként.

A referencia készítmény a Zyvox 2 mg/ml solution for infusion (Pfizer Ltd, UK, forgalmazva 2001-től). A kérelmező a referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolta.

II.2 Hatóanyag – linezolid

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

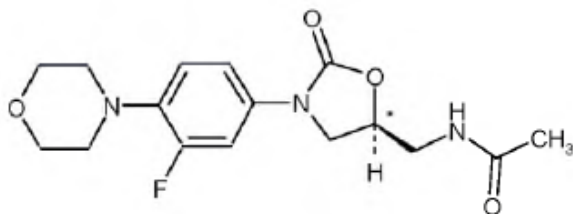
A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, azonosság, oldékonyság, szárítási veszteség, szulfáthamu, optikai forgatóképesség, oldat külleme, rokonvegyületek, hatóanyag-tartalom, maradék oldószerek, mikrobiológiai tisztaság, bakteriális endotoxin.

Nemzetközi szabadnév (INN): Linezolid

Kémiai név: *N-[[[(5S)-3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl) phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide*

Szerkezet:



A linezolid fehér vagy majdnem fehér kristályos por. A linezolid polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során ugyanazt a polimorf módosulatot állítja elő.

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.1 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: színtelen vagy sárga, tiszta, látható részecskéktől mentes oldatos infúzió.

Csomagolása: egyszer használatos, használatra kész, lezárt 300 ml-es, polipropilén infúziós zsák, polikarbonát elasztomer csatlakozóval, lezárt laminált fóliavédőcsomagolásban.

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 eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: glükóz (glükóz-monohidrát formájában), nátrium-citrát, vízmentes citromsav, sósav vagy nátrium-hidroxid (pH beállításához), injekcióhoz való víz.

A segédanyagok 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.

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 körülménye: A fénytől való védelem érdekében a felhasználásig az eredeti csomagolásban (védőcsomagolásban és a dobozában) tárolandó.

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

II.2 Kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió 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

A linezolid farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában 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

A linezolid egy szintetikus antibakteriális vegyület, ami az antimikrobás szerek új csoportjához, az oxazolidinonokhoz tartozik. A linezolid szelektíven, egyedülálló hatásmechanizmussal gátolja a baktériumok proteinszintézisét. Specifikusan a baktérium riboszómához kötődik (az 50S alegység 23S helyéhez) és megakadályozza a funkcionális 70S iniciációs komplex képződését, ami a transzlációs folyamat esszenciális komponense.

III.3 Farmakokinetika

A linezolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, a megfigyelt koncentrációk magasabbak voltak az anyai plazmában mért értékeknél.

III.4 Toxikológia

A linezolid reverzibilis myeloszuppressziót okozott patkányoknál és kutyáknál.

6 hónapig per os linezollal kezelt patkányoknál a nervus ischiadicus axon minimális, illetve enyhe fokú irreverzibilis degenerációját figyelték meg 80 mg/ttkg/nap dózis mellett.

A nervus opticus megfigyelt elfajulása mikroszkóposan hasonló volt az öregedő patkányoknál leírt spontán unilaterális nervus opticus degenerációhoz, és az erre az elváltozásra való hajlam exacerbatiojának az eredménye lehet.

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokban a linezolid csökkentette a hím patkányok fertilitását és reprodukciós teljesítményét olyan expozíciós szintek mellett, melyek körülbelül megfelelnek a várt humán expozíciónak. Az egerekkel és patkányokkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak teratogén hatásra utaló bizonyítékokat az embernél várt expozícióhoz képest sorrendben négyszeres vagy azonos expozíciós szintek esetén. Ugyanezek a linezolid koncentrációk egereknél anyai toxicitást okoztak, alkalmazásukat gyakoribbá váló embrióhalálózással, akár az egész alom elvesztésével; magzati testtömeg csökkenéssel, és az ebben az egérfajban a sternum variánsokra való normális genetikai hajlam exacerbatiojával hozták kapcsolatba. Patkányoknál enyhe mértékű anyai toxicitást észleltek a vártnál alacsonyabb klinikai expozíciók mellett. Megfigyeltek kismértékű magzati toxicitást, ami a magzat testtömegének csökkenésében, a sternum csökkent csontosodásában, a kölykök csökkent túlélésében és kismértékben késleltetett érésében nyilvánult meg.

Ugyanezen utódok párosításakor reverzibilis, dózisfüggő módon emelkedett a preimplantációs veszteség és ennek megfelelően csökkent a fertilitás. Nyulaknál a csökkent magzati testtömeg csak (klinikai jelekkel, csökkent ütemű testtömeg gyarapodással és ételfogyasztással járó) anyai toxicitás jelenlétében fordult elő olyan alacsony expozíciós szintek mellett, melyek az AUC k alapján a várt humán expozíció 0,06-szorosának feleltek meg. Ez az állatfaj ismertén érzékeny az antibiotikumok hatásai iránt.

A linezolid kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe, a megfigyelt koncentrációk magasabbak voltak az anyai plazmában mért értékeknél.

Karcinogenitással/onkogenitással kapcsolatos vizsgálatokat a készítmény rövid ideig tartó adása és a hagyományos vizsgálati panelek alapján a genotoxicitás hiánya miatt nem végeztek.

A hagyományos, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az alkalmazási előírás egyéb részeinél jelzetteken kívül a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió készítmény az alábbi fertőzések kezelésre alkalmazható:

- Nosocomialis pneumonia
- Közösségben szerzett pneumonia
- Szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió 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.

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

IV.2 Farmakokinetika

Felszívódás

Szájon át történő adagolást követően a linezolid gyorsan és nagymértékben felszívódik. Maximális plazmakoncentrációját a beadást követő 2 órán belül éri el. A (keresztetett vizsgálatban per os és intravénásan adott) linezolid abszolút biohasznosulása teljes (közel 100%) volt. A felszívódást a táplálék lényegesen nem befolyásolja. A naponta kétszer 600 mg intravénás linezolid beadását követően kialakuló dinamikus egyensúlyi állapotban mérve a plazma linezolid C_{max} és C_{min} értéke (átlag és [standard eltérés/SD]) sorrendben 15,1 [2,5] mg/l és 3,68 [2,68] mg/l volt.

Eloszlás

Egészséges felnőtteknél dinamikus egyensúlyi állapotban az eloszlási térfogat átlagosan körülbelül 40-50 liter, ami megközelíti a szervezet teljes vízmennyiségét. A plazmafehérjékhez való kötődés körülbelül 31%-os, és nem függ a koncentrációtól.

Biotranszformáció

A Linesan elsődlegesen (s)-linezolidot tartalmaz, ami biológiailag aktív, majd inaktív származékokká metabolizálódik.

Elimináció

Normál veseműködésű vagy enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a linezolid elsődlegesen a vizelettel ürül, PNU 142586 metabolitként (40%), változatlan formában (30%), valamint PNU 142300 metabolitként (10%). A székletben lényegében nem mutattak ki anyavegyületet, míg a dózis körülbelül 6%-a PNU 142586 metabolitként, 3% a pedig PNU 142300 metabolitként jelenik meg. A linezolid eliminációs felezési ideje átlagosan körülbelül 5–7 óra.

IV.3 Farmakodinámia

A linezolid egy szintetikus antibakteriális vegyület, ami az antimikrobás szerek új csoportjához, az oxazolidinonokhoz tartozik. In vitro hatásos az aerob Gram-pozitív baktériumokkal és anaerob mikroorganizmusokkal szemben. A linezolid szelektíven gátolja a baktériumok protein-szintézisét. Specifikusan a baktérium riboszómához kötődik (az 50S alegység 23S helyéhez) és megakadályozza a funkcionális 70S iniciációs komplex képződését, amely a transzlációs folyamat esszenciális komponense.

Mivel a linezolid hatásmechanizmusa különbözik más antibiotikum osztályokétól. Klinikai izolátumokkal (így meticillin rezisztens staphylococcusokkal, vankomicin rezisztens enterococcusokkal, és penicillin és eritromicin–rezisztens streptococcusokkal) végzett in vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a linezolid általában hatásos olyan mikroorganizmusokkal szemben, melyek egy vagy több egyéb antimikrobiális gyógyszerosztállyal szemben rezisztensek.

A hatásosság kulcsfontosságú farmakodinámiás paramétere az az időtartam, ameddig a linezolid plazmaszintje meghaladja a kórokozóra vonatkozó minimális gátló koncentrációt (MIC). Az Antimikrobiális Szerek Érzékenységi Vizsgálatával Foglalkozó Európai Bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) által megállapított minimális gátló koncentráció (MIC) határértékek és az érzékeny kórokozók a kísérőiratban vannak feltüntetve.

IV.4 Klinikai hatásosság

A linezolidot több 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

A linezolid hatóanyagú készítmények több évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az 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

Verziószám: 0.2 , Aláírás dátuma: 2020.02.21.

Fontos kockázatok és hiányzó információk listája	
Fontos azonosított kockázatok	Myelosuppressio (beleértve az anaemiát, leukopeniát, pancytopeniát és thrombocytopeniát is) Laktátacidózis kockázata Perifériás és opticus neuropathia kockázata Szerotonin szindróma kockázata Görcsrohamok kockázata Mitokondriális diszfunkció kockázata
Fontos lehetséges kockázatok	Katéterrel összefüggő emelkedett mortalitás, melyeket feltételezetten vagy igazoltan rezisztens Gram-negatív patogének okoztak Szívvel kapcsolatos hatások
Hiányzó információ	Fertilitás és szoptatás Hosszú ideig (>28 nap) alkalmazott terápia

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 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.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálat nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió készítmény bioegyenértékű az originális készítménnyel, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a linezolid intravénásan alkalmazható, szintetikus antibakteriális vegyület vizes oldatának generikus készítményére vonatkozik.

A Linesan az antimikrobás szerek új csoportjához, az oxazolidinonokhoz tartozik. A linezolid szelektíven, egyedülálló hatásmechanizmussal gátolja a baktériumok proteinszintézisét.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt az alábbi indikációban:

- nosocomialis pneumonia,
- közösségben szerzett pneumonia
- szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések kezelése.

A Linesan 2 mg/ml oldatos infúzió készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítmény összetételének, így nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata.

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

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

**VI. MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK
A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: