

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Ibabon

3 mg oldatos injekció

(ibandronsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Patent Kft

Kelt: 2021.02.04

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók az Ibabor alkalmazása előtt	5
Hogyan kapja meg a beteg az Ibabor-kezelést?	7
Lehetséges mellékhatások	8
Hogyan kell az Ibabor-t tárolni?	9
Tudományos összefoglaló	10
I. BEVEZETÉS	11
II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK	12
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag - Nátrium-ibandronát-monohidrát	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	15
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	17
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	17
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	18
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT	20
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás	20
V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival	20

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	21
--	----

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Ibazon 3 mg oldatos injekció 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 a Pharma Patent Kft.

A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy előretöltött fecskendő 3 mg ibandronsavat tartalmaz 3 ml oldatban (3,375 mg nátrium-ibandronát-monohidrát formájában).

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, tömény ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Az Ibazon 3 mg oldatos injekció (továbbiakban Ibazon) egy tiszta, színtelen oldat, előretöltött fecskendőben. Egy előretöltött fecskendő 3 ml oldatot tartalmaz.

Egy csomagolásban 1 db előretöltött fecskendő és 1 db injekciós tű vagy 4 db előretöltött fecskendő és 4 db injekciós tű található.

Az ibandronsav nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok gyógyszercsoportjába tartozó vegyület. Szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja a csontátépülés lebontó folyamataiért felelős sejtek aktivitását anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Az Ibazon visszafordíthatja a csontvesztés folyamatát azáltal, hogy megállítja a további csontvesztést és növeli a csonttömeget a legtöbb nő esetében, aki a gyógyszert szedi, még akkor is, ha nem látnak, vagy nem éreznek különbséget.

A készítmény terápiás javallata:

- változókoron (menopauza) túli csontritkulás (oszteoporózis) kezelése olyan betegeknél, akiknél a csonttörések fokozott kockázata áll fenn.

A menopauza idején a petefészek nem termeli többé az ösztrogén hormont, ami a női csontváz egészségének megőrzésében segít. Ennek eredményeként a csontállomány ritkul, és a csontok meggyengülnek. A csontritkulás a csontok elvékonyodását és gyengülését jelenti, a menopauzán átesett nők körében gyakori. Minél korábban jelentkezik a menopauza, annál nagyobb a csontritkulás veszélye. Kezdetben a csontritkulás nem jár tünetekkel, azonban ha kezeletlen marad, csonttörésekhez vezethet.

Az Ibazon csökkentheti a csonttörés valószínűségét. Ezt a csökkenést azonban csak a csigolyatöréseknél mutatták ki, a csípőtöréseknél nem.

Tudnivalók az Ibabor alkalmazása előtt

Nem alkalmazható az Ibabor a betegnél, ha:

- jelenleg, vagy a múltban bármikor alacsony volt a vér kalciumszintje. Ezt a betegnek egyeztetni kell a kezelőorvosával.
- allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be nagyon ritkán, csonttritkulás miatt ibandronsavat kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében a betegnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

Mielőtt a beteg kezelést kapna, jelezze kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást tervez.
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen.
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát).
- korábban biszfoszfonáttal kezelték (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak).
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont).
- rákos beteg.

A kezelőorvos kérheti a beteget, hogy az Ibabor-kezelés elkezdése előtt menjen el fogászati vizsgálatra.

Amíg a beteg a kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie.

Ha a beteg fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie.

Ha a beteg fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának is, hogy Ibabor-nal kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához az, aki bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

Vannak olyan betegek, akiknek különös gondossággal kell eljárniuk, ha Ibazon-t kapnak. Az Ibazon alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, akinek:

- jelenleg vagy valaha veseproblémái, veseelégtelensége volt, vagy dialízisre volt szüksége, vagy bármilyen más olyan betegsége van, mely a veseműködést befolyásolhatja.
- bármilyen ásványi-anyagcsere zavara van (pl. D-vitamin-hiány).
- az Ibazon-kezelés alatt kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket kell szednie. Ha ez nem lehetséges, a beteg közölje kezelőorvosával.
- szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét.

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek. Ha a beteg a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

- légszomj/nehézlégzés,
- szorító érzés a torokban,
- nyelv duzzanata, szédülés,
- az öntudat elvesztésének érzése,
- az arc kivörösödése vagy duzzanata,
- kiütések,
- hányinger vagy hányás.

Gyermekek és serdülők

Az Ibazon nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és az Ibazon

A kezelés megkezdése előtt a beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Az Ibazon-t csak a menopauzán már átesett nők alkalmazhatják és nem szabad olyan nőknek adni, akik még teherbe eshetnek. Nem kaphat Ibazon-kezelést, aki terhes vagy szoptat.

Akinél fennáll a teherbe esés lehetősége, erről haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ibazon várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a beteg kezelés alatt is vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket.

Az Ibabor nátriumot tartalmaz

Az Ibabor adagonként (3 ml) kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Hogyan kapja meg a beteg az Ibabor-kezelést?

Az Ibabor intravénás injekció ajánlott adagja 3 mg (egy előretöltött fecskendő) 3 havonta egyszer.

Az injekciót nem a beteg adja be saját magának. Az injekciót orvosnak, vagy szakképzett/gyakorlott egészségügyi szakembernek kell vénába beadnia.

Az oldatos injekció kizárólag vénába adható be.

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

A beteg vérében csökkenhet a kalcium, a foszfor, vagy a magnézium szintje. Ahhoz, hogy a kezelőorvos korrigálja ezeket a változásokat, lehet, hogy adni fog egy olyan injekciót, ami ezeket az ásványi anyagokat tartalmazza.

Mit tegyen, aki nem kapott meg egy adag Ibabor-t?

A beteg keresse fel kezelőorvosát, amint lehetséges, hogy a kimaradt injekciót megkaphassa. Ezután térjen vissza a 3 havonta történő adagolásra úgy, hogy a három hónapot az utolsó beadott injekciótól számítsa.

Mit tegyen, aki idő előtt abbahagyja az Ibabor alkalmazását?

Fontos, hogy az Ibabor-t hosszú időn át alkalmazzák, hogy megelőzhessen a csontállomány ritkulását és elősegítse az esetlegesen leépült csont újraépülését. Ahhoz, hogy a kezelés minél hatásosabb legyen, fontos, hogy a beteg az injekciót minden harmadik hónapban megkapja, mindaddig, amíg kezelőorvosa szükségesnek tartja. Az Ibabor csak addig gyógyítja a csontritkulást, amíg folyamatosan kapja a kezelést, még ha a beteg nem is fogja látni vagy érezni a különbséget. 5 évig tartó Ibabor-kezelés után egyeztetni kell a kezelőorvossal, hogy kell-e tovább kapni ezt a gyógyszert.

Fontos, hogy a beteg kövesse kezelőorvosának az Ibabor alkalmazására vonatkozó utasításait, ne hagyjon ki egyetlen adagot sem és ne térjen el az orvos által elrendelt kezelés menetétől.

Akinek bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához. A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg. A beteg beszélje meg orvosával, ha meg akarja szakítani a kezelést.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Ibazon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár;
- tartós szemfájdalom és szemgyulladás (ha elhúzódik);
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek;
- súlyos, esetenként életveszélyes allergiás reakció;
- súlyos bőrreakciók;
- akinek fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van, keresse fel kezelőorvosát. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás;
- gyomorfájdalom (pl. gyomorhurut) vagy hasfájás, emésztési zavar, hányinger, hasmenés (laza széklet) vagy székrekedés;
- az izmok, az ízületek vagy a hát fájdalma;
- fáradtságérzet, kimerültség;
- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, csontfájdalom, valamint izom- és ízületi fájdalom. Ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart, a beteg keresse fel orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert;
- bőrkkiütés.

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vénák gyulladása;
- fájdalom vagy sérülés az injekció beadásának helyén;
- csontfájdalom;
- gyengeség;
- asztmás rohamok.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- csalánkiütés.

Hogyan kell az Ibabon-t tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul az Ibaben 3 mg oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. január 15-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 minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az OGYÉI engedélyezte az Ibagon 3 mg oldatos injekció forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Patent Kft.

A készítmény hatóanyaga: ibandronsav.

A készítmény terápiás javallatai:

Postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csonttritkulásának kezelésére. Igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

Az Ibagon 3 mg oldatos injekció készítmény esetében nem szükséges a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. A Magyarországon forgalomban lévő originális készítmény a Bonviva 3 mg/3 ml oldatos injekció (Atnahs Pharma Netherlands B.V., 2004). A készítmény terápiás javallata megegyezik a referencia-készítmény javallatával.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Ibagon 3 mg oldatos injekció gyógyszerkészítmény ibandronsavat tartalmaz hatóanyagként (nátrium-ibandronát-monohidrát formájában).

A referencia készítmény a Magyarországon 2004-ben, centrálisan engedélyezett Bonviva 3 mg oldatos injekció (Atnahs Pharma Netherlands B.V.). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

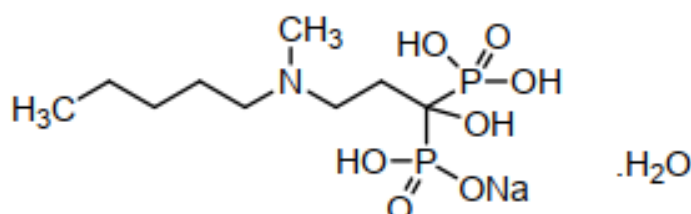
II.2 Hatóanyag - Nátrium-ibandronát-monohidrát

A nátrium-ibandronát-monohidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): *Nátrium-ibandronát-monohidrát*

Kémiai név: 1-hidroxi-3-[metil(pentil)amino]-1-foszfopropilfoszfonsav nátrium monohidrát

Szerkezet:



A nátrium-ibandronát-monohidrát fehér vagy csaknem fehér por, vízben oldódik, etanolban, acetonban, tetrahidrofuranban és acetonitrilben gyakorlatilag oldhatatlan.

A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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 jelenleg nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (hatályos monográfia: 2021.július 01.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, azonosítás, oldat színe és tisztasága, szárítási veszteség, maradék oldószerek, rokon vegyületek, hatóanyag- és nátrium tartalom, mikrobiológiai tisztaság, bakteriális endotoxinok.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur 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 minősítéskor 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: tiszta, színtelen oldat, az oldat pH-ja 4,9–5,5.

Csomagolása: Előretöltött fecskendő, amely 5 ml-es, színtelen, I-es típusú üveg fecskendőhengerből, szürke gumi dugattyúból és a csúcsot védő kupakból (fluor-gyantával laminált butil-gumi) áll.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja 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-klorid, tömény ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

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. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménykel 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 lejárati időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Ibabor 3 mg oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati 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 ibandronsav 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

Az ibandronsav az endogén foszfatázokkal szemben rezisztens biszfoszfonát vegyület. Hatásának legfőbb mechanizmusa a csontreszorpciót eredményező osteoclast tevékenység gátlása.

III.3 Farmakokinetika

A kísérleti állatokban (patkány, kutya) az ibandronsav nagyon kis mértékben szívódik fel a tápcsatornából. Kutyaiban orális adagolás során a Tmax 0,5-1 óra, a kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz. A megoszlási térfogat 10 l kutya esetében, a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Állatokban nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódna, főként a vesén keresztül ürül.

III.4 Toxikológia

Toxikus hatásokat, pl. vesekárosodás jeleit figyelték meg kutyákon, de csak a maximális humán dózist meghaladó mértékben adva, ezért ennek csekély a jelentősége az ibandronsav klinikai alkalmazását tekintve.

Karcinogén hatást nem figyelték meg.

A genotoxicitást vizsgáló tesztek nem igazoltak genotoxikus hatást az ibandronsavval kapcsolatban.

Reproduktív toxicitás vizsgálatokat a 3 hónaponkénti alkalmazással kapcsolatosan nem végeztek. Azokban a vizsgálatokban, ahol az ibandronsavat naponta intravénásan adagolták, nem figyelték meg direkt magzati toxikus vagy teratogén hatást patkányon és nyúlra.

Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. Az ibandronsav egyéb mellékhatásai a reproduktív toxicitási vizsgálatokban patkányon ugyanazok voltak, melyeket a biszfoszfonátokkal, mint gyógyszeres csoporttal figyelték meg: beágyazódási helyek csökkent száma, a természetes szülési folyamat zavara (dystocia), a viscerális elváltozások gyakoriságának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma).

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 vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az ibandronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az ibandronsav alkalmazása javasolt postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csonttritkulásának kezelésére. A hatóanyag csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

Az Ibagon 3 mg oldatos injekcióhoz 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. Az ibandronsav humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, így a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

Az ibandronsav csontra kifejtett primer farmakológiai hatásai nincsenek közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval, amint ezt különböző állatkísérletekben és emberen is igazolták.

Az ibandronsav plazmakoncentrációja dóziszfüggően emelkedik 0,5 mg – 6 mg intravénás alkalmazása után. A keringésbe kerülés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csonthoz, vagy kiválasztódik a vizeletbe. Emberen a látszólagos végső megoszlási térfogat legalább 90 l, és a csontot elérő mennyiség a keringő adag kb. 40 – 50%-a. A humán plazmában a fehérjekötődés kb. 85 – 87%, így kicsi a lehetősége a más gyógyszerrel történő kizorításos kölcsönhatásnak. Ember esetében nem bizonyított, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

IV.3 Farmakodinámia

Az ibandronsav az endogén foszfatázokkal szemben rezisztens biszfoszfonát vegyület. Hatásának legfőbb mechanizmusa a csontreszorpciót eredményező osteoclast tevékenység gátlása. Mivel a készítmény hatóanyagának hatásmódja jól ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az ibandronsavat 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 ibandronsav hatóanyag tartalmú készítmények több, mint egy évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az Ibagon 3 mg oldatos injekcióhoz készítmény is biztonságos, amennyiben az alkalmazási előírásnak megfelelően alkalmazzák.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.3 Aláírás dátuma: 2020.11.22

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Állkapocs-oszteonekrózis Akut fázis reakció Hipokalcémia Anafilaxia
Fontos lehetséges kockázatok	Vesekárosodás Atípusos combcsonttörések Pitvarfibrilláció
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.

Kiegészítő kockázat csökkentő eszközként állkapocs oszteonekrózisra vonatkozó betegfigyelmeztető kártya kerül kiosztásra.

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 Ibabor 3 mg oldatos injekció készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálat nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek.

Az Ibabor 3 mg oldatos injekció készítmény bioegyenértékű az originális készítménnyel (Bonviva 3 mg oldatos injekció, Atrahs Pharma Netherlands B.V., 2004), ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány ibandronsav hatóanyagú készítmény intravénás alkalmazású vizes oldatának generikumára vonatkozik.

Az ibandronsav nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfონátok közé tartozó biszfoszfónát, szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja az osteoclast aktivitást anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Nem befolyásolja az osteoclast felépülést. Az ibandronsav progresszíven növeli a csonttömeget, és csökkenti a törések incidenciáját azáltal, hogy a menopausa előtti szintre csökkenti a fokozott csontturnovert postmenopausás nők esetében.

Az Ibabor 3 mg oldatos injekció bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyeztetni kívánt készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítménynek. Az Ibabor készítmény bioegyenértékű az originális készítménnyel (Bonviva 3 mg oldatos injekció, Atrahs Pharma Netherlands B.V., 2004), ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható. A készítmény terápiás javallata megegyezik a referencia-készítmény javallatával.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért az Ibabor 3 mg oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt az alábbi indikációban:

- Postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csonttritkulásának kezelése.

Az ibandronsav igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

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 vegyület terápiás értékét.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett 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: