



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Neogrand

800 mg filmtabletta

(dinátrium-klodronát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onco-Europe Kft.

Kelt: 2013. december 20.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	14
III.2 Farmakológia.....	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés.....	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat.....	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	18
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	18
V.2 Alkalmazási előírás	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	19
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Neogrand 800 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onco-Europe Kft., Budapest.

A készítmény hatóanyaga a dinátrium-klodronát, filmtablettánként 800 mg (dinátrium-klodronát-tetrahidrát formájában).

Egyéb összetevők:

- tablettamag: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát;
- filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171) és makrogol 400.

Fehér, ovális alakú, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyenlő oldalakra osztható. Buborékcsomagolásban és dobozban kerül forgalomba.

A Neogrand 800 mg filmtabletta hatóanyaga, a dinátrium-klodronát az úgynevezett biszfoszfonátok csoportjába tartozik. A biszfoszfonátok egyes csontbetegségek nem hormonális kezelésére javallottak. A gyógyszer erősen kötődik egyes szövetekhez, mint pl. a csonthoz, ahol meggátolják a csontreszorpciót (a csont felszívódása a szervezetben), amely súlyos betegség esetén kórosan megnőhet. Ennek következtében a Neogrand-kezelés során a szérumban a megemelkedett kalciumszint csökkenése, valamint a csonttörés kockázatának mérséklődése észlelhető.

A Neogrand 800 mg filmtabletta az alábbi csontbetegségekkel összefüggő esetekben alkalmazható:

- csontkárosodáshoz (oszteolízis) vezető betegségek kezelése,
- a vér kalciumszintjének megemelkedésével járó (hiperkalcémia) súlyos betegségek kezelése,
- a csontfájdalmak enyhítése.

Tudnivalók a Neogrand 800 mg filmtabletta szedése előtt

Ne alkalmazza a Neogrand 800 mg filmtablettát és tájékoztassa orvosát, akinél az alábbiak valamelyike fennáll:

- allergiás a dinátrium-klodronátra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- más biszfoszfonátot már alkalmaz;
- a gyomor-bélrendszer akut gyulladása és vérzése áll fenn.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Neogrand-kezelés folyamán gondoskodni kell a megfelelő mennyiségű folyadék beviteléről, különösen akkor, ha magas a beteg vérében a kalcium szint (hiperkalcémia) vagy ha vesebetegsége van (vesekárosodás). Ezért tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben:

- veseproblémái vannak,
- magas a vérében a kalciumszint.

Csökkenett veseműködés esetén óvatosan kell alkalmazni a Neogrand 800 mg filmtablettát; a napi 1600 mg-ot (2 db tablettát) meghaladó mennyiség nem használható folyamatosan.

Intravénás vagy orális biszfoszfonátokat tartalmazó daganatellenes kezelésben részesülő betegeknél állkapocs csontszövet-elhalás (csont rész elhalás, amelyet általában a csont meghatározott területének a rossz vérellátása okozott - oszteonekrózis) alakulhat ki, ami kapcsolatba hozható fogvesztéssel és/vagy helyi fertőzéssel (magába foglalja az oszteomyelitist - csont vagy a csontvelő fertőzése).

A betegek nagy részénél, akiknél állkapocs csontszövet elhalás alakult ki együtt alkalmaztak biszfoszfonátot, kemoterápiát (daganatellenes kezelés speciális gyógyszerekkel) és kortikoszteroid (szintetikus gyógyszer, amely a kortizolhoz áll közel, egy olyan hormonhoz, amely az adrenalin termelést fokozza a szervezetben) kezelést.

Ezért a fogászati vizsgálatot és a szükséges fogászati beavatkozásokat ajánlatos a Neogrand-kezelés megkezdése előtt elvégeztetni, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik a kezelendőre:

- daganatos megbetegedése van,
- kemoterápiás- vagy sugárkezelésben részesül,
- szteroidokat szed,
- nem ápolja rendszeresen a fogait,
- fogínybetegsége van.

Az orvos fontolóra veheti, hogy a kezelés megkezdése előtt megelőző fogorvosi kezelésre küldi a beteget.

A Neogrand-kezelés során kerülni kell az olyan fogászati beavatkozást, amely vágással vagy szúrással jár.

Rendellenes combcsonttörésekről (subtrochanterikus és diafizális, szokatlan törések a combcsontban) számoltak be Neogrand-tól eltérő biszfoszfonátok használatával kapcsolatban, elsősorban azoknál a betegeknél, akik hosszú távú oszteoporózis-terápiában részesültek. Ez ideig hasonló mellékhatás nem volt megfigyelhető klodronát-kezelésben részesült betegeknél. Akinél fennáll a rendellenes combcsonttörés gyanúja, a kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a biszfoszfonát terápiáját leállítsa-e.

Lépjön kapcsolatba kezelőorvosával, ha bármilyen fájdalmat, gyengeséget érez vagy diszkomfort érzése van comb-, csípő- vagy lágyéktájon, mert ez előjele lehet egy lehetséges törésnek a combcsontjában. Ebben az esetben az orvos elvégzi a szükséges tesztek és tanácsokat ad ennek megfelelően (lásd "Lehetséges mellékhatások").

Egyéb gyógyszerek és a Neogrand 800 mg filmtabletta

A Neogrand és más egyidejűleg alkalmazott gyógyszer között kölcsönhatás léphet fel. Az alábbi összetevők valamelyikét tartalmazó gyógyszerek befolyásolhatják a Neogrand hatását, ezért beszéljen kezelőorvosával, mielőtt együttesen alkalmazná a Neogrand-dal ezeket a gyógyszereket:

- kétvegyértékű kationokat (pl.: kalcium, magnézium) tartalmazó készítmények (pl. Ringer oldat),

- nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek különösen a diklofenák, amely fokozza a vesekárosodás kockázatát;
- aminoglikozid antibiotikumok, mivel fokozzák a csökkent kalcium szint kialakulásának a kockázatát (hipokalcemia);
- esztramusztin-foszfát (prosztatadaganat gyógyszere) tartalmú gyógyszer, mivel együttes adáskor megemelheti esztramusztin-foszfát szintjét a vérben maximálisan 80%-ra;
- más biszfoszfonát készítmény.

A Neogrand 800 mg filmtabletta egyidejű bevétele étellel és itallal

Egyes ételek és folyadékok csökkenthetik a gyógyszer hatékonyságát. Ezért fontos, hogy a Neogrand 800 mg filmtablettát ne vegyék be együtt:

- étellel vagy itallal (a víz kivételével),
- tejtermékekkel (ez különösen fontos), mert ezek kalciumot tartalmaznak.

Ételt vagy italt (a víz kivételével) a Neogrand bevitelét követő legalább 1 óra elteltével szabad csak fogyasztani.

Gyermekek és időskorúak

A Neogrand-ot tilos gyermekeknél alkalmazni, mert a biztonságosságot és hatékonyságot gyermekeknél még nem állapították meg.

Időskorú betegeknél nincs szükség adagmódosításra. A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg specifikus mellékhatásokat a 65 év feletti csoportjában.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a Neogrand nem ajánlott *terheseknek*. Bár állatok esetében a nátrium-klodronát átjut a placentán, nem ismert, hogy a humán embrióba átjut-e, vagy okozhat-e magzati károsodást illetve, hogy hatással van-e a szaporodásra emberek esetében.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nátrium-klodronát kiválasztódik-e az anyatejbe. Ennek ellenére a Neogrand-kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.

Termékenység

Állatokon végzett vizsgálatokban a klodronát nem okozott magzati károsodást, de nagy dózissai csökkentették a hím példányok termékenységét. Nincs klinikai adat arra nézve, hogy a klodronát befolyással van-e a termékenységre az emberek esetében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre: nem ismert.

Hogyan kell szedni a Neogrand 800 mg filmtablettát

A Neogrand filmtablettát csak felnőttek szedhetik.

Hogyan kell bevenni a Neogrand 800 mg filmtablettát?

- A tablettát egy pohár vízzel kell bevenni. Mint fentebb már volt róla szó, nagyon fontos, hogy a megfelelő hatás érdekében a Neogrand 800 mg filmtablettát ne valamilyen étellel vagy itallal (a víz kivételével) együtt vegyék be.
- A Neogrand 800 mg filmtablettát szétrágás nélkül kell lenyelni.
- A tablettát a felezővonal mentén két egyenlő részre osztható (felezhető), amennyiben kezelőorvosa ezt előírja.
- A tablettákat nem szabad kisebb darabokra összetörni vagy feloldani a bevétel előtt.

Mikor kell bevenni a Neogrand 800 mg filmtablettát?

- Amennyiben az orvos a Neogrand 800 mg filmtabletta napi adagjának bevitelét egyszeri adagban írta elő:
 - o a gyógyszer bevétele lehetőleg reggel, éhgyomorral és egy pohár vízzel történjen,
 - o a tablettát követően 1 órán át nem szabad semmit enni és inni (a víz kivételével), vagy más gyógyszert bevenni.
- Amennyiben az orvos a Neogrand 800 mg filmtabletta napi adagjának bevitelét többszöri adagban írta elő:
 - o az első adagot a fenti előírás szerint kell bevenni,
 - o a második adagot:
 - egy pohár vízzel,
 - étkezések között: legalább 2 órával a legutóbbi étel vagy ital (a víz kivételével) elfogyasztása, illetve egyéb gyógyszer bevétele után. A tablettát bevétele után legalább 1 órán át nem szabad semmit enni és inni vagy egyéb gyógyszert bevenni.

Alkalmazása normál vesefunkciójú felnőtt betegeknél:

Az adag egyénre szabott, és függ a Neogrand 800 mg filmtabletta javallatától.

Az ajánlott kezdő adag általában 1600 mg/nap (azaz napi 2 tablettát) egy adagban bevéve.

Ha klinikailag szükséges, az adag növelhető, de a napi 3200 mg mennyiséget nem ajánlatos túllépni.

Alkalmazása károsodott veseműködésű betegeknél:

A klodronátot főleg a vesék távolítják el. Ezért vesebetegeknek a Neogrand-ot csak kellő óvatossággal szabad alkalmazni; 1600 mg-ot meghaladó napi adagok nem alkalmazhatók folyamatosan.

Mit tegyen, aki az előírtánál több Neogrand 800 mg filmtablettát vett be

Magas intravénás nátrium-klodronát dózis bevétele esetén emelkedett szérumban kreatinin szinteket és veseműködési zavarokat jelentettek. Ilyen esetben sok vizet kell inni, majd a kezelőorvost felkeresni, aki meg fogja vizsgálni a veseműködést és a kalciumszint változását.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Neogrand 800 mg filmtablettát

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Abbahagyható-e idő előtt a Neogrand-kezelés

Ne szabad abba hagyni a Neogrand szedését, amíg ezt az orvos nem mondta. Aki be szeretné fejezni a Neogrand-kezelést, először beszélje meg a kezelőorvosával.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Neogrand 800 mg filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A leggyakrabban előforduló mellékhatás a hasmenés, amely enyhe lefolyású és gyakrabban előfordul nagyobb adagoknál. További mellékhatások:

- gyakori (100-ból 1-10 betegnél fordul elő):
 - rosszullet, émelygés (hányinger) vagy hasmenés (mindegyik általában enyhe jellegű),
 - alacsony vérkalcium-szint (tünetek nélkül),
 - a transzamináz szint (a májenzimek egyik csoportja) emelkedése (általában a normál tartományon belül);
- ritka (10000-ből 1-10 betegnél fordul elő):
 - alacsony vérkalcium-szint (tünetekkel),
 - emelkedett szérumparathormon szint (mellékpajzsmirigy hormonja), amely csökkent vérkalcium szinttel jár,
 - emelkedett alkalikus-foszfataz szérumkoncentráció (metasztázisos betegekben ez a máj- vagy csontbetegség miatt is lehet),
 - a normál tartomány kétszeresét meghaladó aminoszén-szintek a májfunkció romlása nélkül,
 - túlérzékenység (bőrreakció).

A klodronát forgalomba kerülése után jelentett mellékhatások:

- szemgyulladás (uveítisz – szem szivárványhártya, sugártest és az érhártya gyulladása – duzzanat és irritáció a szem ezen részein, a szemközép táján),
- kötőhártyagyulladás (konjunktivitisz - duzzanat és fertőzés a kötőhártyán) – csak 1 esetben fordult elő és a klodronát-kezelés mellett más biszfoszfonátot is kapott a beteg,
- szem ínhártya felületes rétegének gyulladása (episzkleritisz – duzzadás és irritáció a felületi ínhártyán),
- szem ínhártyagyulladás (szkleritisz - szempirossággal és állandó, igen kifejezett fájdalommal járó gyulladás),
- acetilszalicilsavra érzékeny, asztmában szenvedő betegek esetében a légzésfunkció rosszabbodása,
- túlérzékenységi reakciók megjelenése légzési rendellenességként,
- a vesefunkció romlása (a szérum kreatinin-szintjének emelkedése és proteinuria [túl nagy mennyiségű fehérje a vizeletben]),
- súlyos vesekárosodás, különösen a gyors, magas dózisú klodronát intravénás infúziót követően,

- vesekárosodás – ritkán halálos kimenetellel. Leggyakrabban a klodronát nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) főként diklofenákkal való együttes alkalmazása esetén fordulhatnak elő,
- esetenként az állkapocscsont súlyos elváltozása (oszteonekrózis – a csont károsodása és elhalása) fordulhat elő főként azoknál a betegeknél, akik a kezelés előtt aminoszulfonátokat pl. zoledronátot és pamidronátot szedtek,
- súlyos csont-, ízületi- és izomfájdalom. A tünetek a Neogrand-kezelés kezdetétől számítva napok-hónapok múlva jelentkeztek. Mindazonáltal kontrollós klinikai vizsgálatokban ezt nem erősítették meg.

Rendellenes combcsonttörésekről (subtrochanterikus és diafizéális, szokatlan törések a combcsontban) számoltak be Neogrand-tól eltérő biszfoszfonátok használatával kapcsolatosan, elsősorban azoknál a betegeknél, akik hosszútávú oszteoporózis terápiában részesültek. Ez idáig ilyen mellékhatás nem volt megfigyelhető klodronát-kezelésben részesült betegeknél.

Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a combcsonton. Ezek a törések minimális trauma után vagy a nélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran mindkét combcsonton jelentkeznek, ezért ha biszfoszfonáttal kezelték és combcsonttörése van, a kezelőorvosa az ellenoldali combcsontot is megvizsgálja. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak.

Akinél fennáll a rendellenes combcsonttörés gyanúja, a kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a biszfoszfonát terápiáját leállítsa-e.

Lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, aki fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet. Ebben az esetben az orvos elvégzi a szükséges teszteket, és ennek megfelelően tanácsokat ad.

Hogyan kell a Neogrand 800 mg filmtablettát tárolni?

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Neogrand 800 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. szeptember 20-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Neogrand 800 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onco-Europe Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Neogrand 800 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Bonefos 800 mg tablets (Boehringer Ingelheim Ltd), mely Magyarországon Bonefos 800 mg tableta néven 1999. óta van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga dinátrium-klodronát.

A Neogrand 800 mg filmtabletta malignus tumorok következtében fellépő osteolyticus folyamatok és hypercalcaemia kezelésére javallott.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Neogrand 800 mg por belsőleges oldathoz 800 mg dinátrium-klodronát hatóanyagot tartalmaz 1000 mg dinátrium-klodronát-tetrahidrát formájában.

A kérelem alapja: nemzeti, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény az 1999-ben nemzeti eljárás során engedélyezett Bonefos 800 mg tablettá volt.

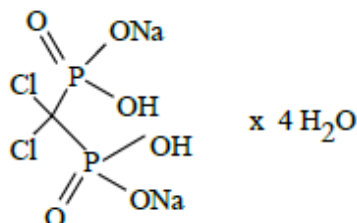
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): dinátrium-klodronát

Kémiai név: dinátrium-[(diklórmetilén)bisz(hidrogén-foszfónát)]-tetrahidrát

Szerkezet:



A dinátrium-klodronát-tetrahidrát fehér, szagtalan kristályos por, vízben bőségesen oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorf módosulata nem ismert, nem higroszkópos.

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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírás megfelel a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradéokra, egy szervesetlen szennyezőre, a látszólagos térfogatra, a részecskeméret eloszlásra és a mikrobiológiai tisztaságra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. dinátrium-klodronát-tetrahidrátra vonatkozó egyedi illetve általános cikkelyeivel és a Nemzetközi Harmonizálási Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

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 stabilitási vizsgálatok során egyetlen 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 gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez 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 tablettamag a következő segédanyagokat tartalmazza: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetilkeményítő-nátrium, magnézium-sztearát. A filmbevonat hipromellózt, titán dioxidot és Makrogol 400-at tartalmaz.

Fehér, ovális alakú, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel 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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. Az analitikai módszerek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A termék csomagolása: PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban és dobozban

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 4 éves lejárati időt különleges tárolási utasítás nélkül.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Neogrand 800 mg filmtabletta 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: referens készítményre hivatkozó, generikus.

A dinátrium-klodronát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további állatkísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi 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 dinátrium-klodronát az endogén foszfatázokkal szemben rezisztens biszfoszfónát vegyület. Hatásának legfőbb mechanizmusa a csontreszorpciót eredményező osteoclast tevékenység gátlása.

III.3 Farmakokinetika

A többi biszfoszfónáthoz hasonlóan, a dinátrium-klodronát csak kis mértékben (kb. 2%) szívódik fel a gastrointestinalis traktusból. Plazmaproteinhez való kötődése alacsony és a megoszlási térfogat 20-50 l. A sérumból történő elimináció két, tisztán elkülöníthető fázissal írható le: a megoszlási fázissal, aminek a felezési ideje kb. 2 óra; és egy második eliminációs fázissal, amely nagyon lassú, mivel a dinátrium-klodronát erősen kötődik a csonthoz. Főként a vesén keresztül ürül. A felszívódott dinátrium-klodronátnak kb. 80%-a jelenik meg a vizeletben néhány napos követési időn belül. A csonthoz kötődő anyag (a felszívódott mennyiség kb. 20%-a) lassabban ürül ki, és a vese-clearance kb. 75%-a a plazma clearance-nek.

III.4 Toxikológia

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

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 a dinátrium-klodronát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Neogrand 800 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Neogrand 800 mg filmtabletta malignus tumorok következtében fellépő osteolyticus folyamatok és hypercalcaemia kezelésére javasolt.

A kérelmező a forgalomban lévő gyógyszerkészítménnyel való bioegyenértékűséget igazolta, ezért további humán vizsgálatok elvégzésére nem került sor. A benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A dinátrium-klodronát felszívódása gyors, egyetlen orális adagot követően a szérumszűcskoncentrációja 30 percen belül alakul ki. A dinátrium-klodronátnak a kalciummal és más két-vegyértékű kationokkal szembeni erős affinitása miatt elhanyagolható a felszívódása, ha bevétele két-vegyértékű kationokat tartalmazó étellel vagy gyógyszerrel történik.

Egy vizsgálatban – melyben 2 órával a reggeli előtt végzett dinátrium-klodronát adagolást tekintették referenciának – ha a dinátrium-klodronát-adagolás és a reggeli között eltelt időintervallumot 1 órára vagy 0, 5 órára változtatták meg, ez csökkentette ugyan a dinátrium-klodronát biohasznosulását, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (a relatív biohasznosulás rendre 91% és 69%). Ugyanakkor a dinátrium-klodronát gastrointestinalis felszívódásában jelentős inter- és intraindividuális eltérések fordulnak elő. Mindezek ellenére a dinátrium-klodronát hatása állandó marad a hosszú távú kezelés során.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A Neogrand 800 mg filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait egy négy periódusból álló, keresztezett vizsgálatban hasonlították össze az originális a Bonafos 800 mg tablettával (Bayer AG).

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS-eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP-követelményeknek.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-t} , C_{max} ;
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (teszt, T) és az originális készítmény (referens, R) kinetikai paramétereinek átlagarányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha egyfelől az AUC_{0-t} konfidencia intervalluma a kiindulási skálán a 80.00 -125.00% intervallumba esik, valamint, ha C_{max} esetén teljesülnek a *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence* (CPMP/QWP/EWP/1401/98/rev. 1) úgynevezett nagyvarianciájú gyógyszerekre vonatkozó követelmények.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC_{0-t}	93.64%	82.13 - 106.731%
C_{max}	91.67%	76.30 - 110.13 %

Az eredmények igazolják a teszt- és a referens-készítmények bioegyenértékűségét.

IV.3 Farmakodinámia

A filmtabletta hatóanyagának hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. A bioegyenértékűség bizonyítása elegendő.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Neogrand 800 mg filmtabletta (Onco-Europe Kft) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető filmtablettával a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a dinátrium-klodronát hatóanyag generikus készítménye. A kért javallat: malignus tumorok következtében fellépő osteolyticus folyamatok és hypercalcaemia kezelése.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A dinátrium-klodronát hatóanyagra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Neogrand 800 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a Bonefos 800 mg tablettával (Bayer) a kérelmező bizonyította.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által bemutatott farmakovigilancia rendszer leírása megfelel a követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

Az Európai Bizottság 2011-es döntése értelmében a biszfoszfonátokat tartalmazó, emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye kiadásának feltétele kockázatkezelési terv benyújtása. Generikus készítmények esetében kivonatolt kockázatkezelési terv benyújtása szükséges, mivel a kérelmezőnek nem áll rendelkezésére minden biztonsági vizsgálati eredmény.

A kérelmező által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PSUR-okat az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése szerint az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett EU referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani. Ez a szóban forgó generikus készítmény esetében 5 évenként kötelező.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

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: