



## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Zortila**

**4 mg/100 ml oldatos infúzió**

**(zoledronsav)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mensana Pharma Ltd.**

**Kelt: 2013. augusztus 21.**

## TARTALOM

|                                                                                                                           |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>                                                           | <b>3</b> |
| <b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>                                                                                       | <b>7</b> |
| I. Bevezetés .....                                                                                                        | 8        |
| II. Minőségi szempontok                                                                                                   |          |
| II.1 Bevezetés .....                                                                                                      | 9        |
| II.2 Hatóanyag .....                                                                                                      | 9        |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                                                            | 10       |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....                                                 | 11       |
| III. Nem-klinikai szempontok                                                                                              |          |
| III.1 Bevezetés .....                                                                                                     | 12       |
| III.2 Farmakológia .....                                                                                                  | 12       |
| III.3 Farmakokinetika .....                                                                                               | 12       |
| III.4 Toxikológia .....                                                                                                   | 13       |
| III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                                                            | 13       |
| III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                        | 13       |
| IV. Klinikai szempontok                                                                                                   |          |
| IV.1 Bevezetés .....                                                                                                      | 14       |
| IV.2 Farmakokinetika .....                                                                                                | 14       |
| IV.3 Farmakodinámia .....                                                                                                 | 14       |
| IV.4 Klinikai hatásosság .....                                                                                            | 14       |
| IV.5 Klinikai biztonságosság .....                                                                                        | 14       |
| IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                             | 15       |
| V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat .....                                               | 16       |
| V.1 A forgalomba hozatal feltételei .....                                                                                 | 16       |
| V.2 Alkalmazási előírás .....                                                                                             | 17       |
| V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....                                                        | 17       |
| <b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> |          |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd.

A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. Infúziós üvegenként 4 mg zoledronsavnak megfelelő mennyiségű zoledronsav-monohidráatot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

A Zortila oldat formájában kerül forgalomba. Külsője: 100 ml átlátszó, szintelen oldat, I-es típusú brómbutil dugóval és lepattintható polipropilén koronggal ellátott, rollnizott alumíniumkupakkal lezárt, átlátszó, szintelen I-es típusú infúziós üvegbe töltve.

A zoledronsav a biszfoszfónátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- csontáttétek (a daganat kiindulási helyéről a daganatsejtek csontra történő áttérése) kezelésére, valamint a csontokat érintő szövödmények, mint pl. a törések megelőzésére felnőtteknél,
- a vér kalciumszintjének csökkentésére olyan felnőtt betegeknél, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező egyébként normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

### Tudnivalók a Zortila oldatos infúzió alkalmazása előtt

A kezelőorvos, mielőtt elkezdené a Zortila oldatos infúzióval a kezelést, vérvizsgálatokat fog végezni, és rendszeres időközönként ellenőrizni fogja, hogy hogyan reagál a beteg a kezelésre.

*Nem kaphat Zortila oldatos infúziót, aki*

- szoptat,
- allergiás (túlérzékeny) a zoledronsavra, egyéb biszfoszfónatra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a Zortila is) vagy – ez ritka esetben fordul elő – a Zortila egyéb összetevőjére.

*További figyelmeztetések és óvintézkedések:*

- akinek veseproblémái vannak vagy voltak, Zortila rendelésekor tájékoztassa erről orvosát,
- aki Zortila kezelés alatt áll, és fáj, duzzadt vagy zsibbadt az állkapcsa, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga, illetve fogászati kezelésen vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, tájékoztassa fogorvosát a Zortila kezelésről.

*Egyéb gyógyszerek és a Zortila oldatos infúzió*

Feltétlenül tájékoztassa a Zortila infúziót rendelő orvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, kiemelve az alábbiakat:

- súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (aminoglikozid), mivel az egyidejű alkalmazás a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja;
- a csontvelő rosszindulatú megbetegedésének kezelésére szolgáló gyógyszert (talidomid)
- bármilyen más, vesekárosító gyógyszert.
- zoledronsavat tartalmazó gyógyszert (a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmazzák) vagy bármilyen más biszfoszfონátot szed, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zortilával történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zortilával történő együttes adásakor az állkapocs csontelhalásáról (oszteonekrózisáról (ONJ)) számoltak be.

A Zortila oldatos infúzió adható 65 éves és idősebb betegeknek. Nincs adat arra vonatkozóan, amely azt támasztaná alá, hogy bármilyen különleges elővigyázatosságra lenne szükség.

A Zortila alkalmazása 18 éves kor alatti serdülőknél és gyermekeknél nem javasolt.

*Terhesség és szoptatás és termékenység*

A Zortila oldatos infúzió nem alkalmazható a terhesség ideje alatt. Aki ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes, azonnal közölje ezt orvosával.

A készítmény nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

*A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A Zortila oldatos infúzió hatását a járművezetői és gépkezelői képességekre, illetve a teljes figyelmet igénylő egyéb tevékenységekre vonatkozóan nem vizsgálták. Nagyon ritka esetekben azonban a Zortila oldatos infúzió alkalmazása mellett álmoság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosságnak kell lenni.

## **Hogyan kell alkalmazni a Zortila oldatos infúziót?**

Zortila oldatos infúziót csak a biszfoszfónátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.

A kezelő orvos felhívja a beteg figyelmét, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.

*Mennyi Zortila oldatos infúziót fognak beadni?*

Egyszerre általában egy adagot (4 milligrammot) adnak be. Azonban aki vesebetegségben szenved, a vesekárosodás mértékétől függően kisebb adagot kap.

*Milyen gyakran adják a Zortila oldatos infúziót?* Akinek a kezelése csonttáttét miatt történik, annál minden harmadik vagy negyedik héten egy Zortila infúzió alkalmazására kerül sor, a vérben lévő kalcium mennyiségének csökkentése érdekében történik, annak rendszerint csak egy Zortila infúziót adnak be.

*Hogyan adják be a Zortila oldatos infúziót?*

Ezt a készítményt vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania. Az infúziót önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell megkapnia.

Azoknak a betegeknek, akiknek kalciumszintje nem túl magas, minden napra kalcium és D-vitaminpótlást is rendelnek.

*Aki az előírtnál több Zortila oldatos infúziót kapott*

Ilyen esetben a kezelőorvosnak gondosan meg kell a beteget vizsgálnia. Erre azért van szükség, mert a vérben a kalcium, a foszfor és a magnézium kóros szintje illetve a veseműködés megváltozása alakulhat ki, beleértve a veseműködés súlyos károsodását is. Ha a vérben a kalcium mennyisége túl alacsony lesz, akkor lehet, hogy a betegnek kalciumpótló infúziót kell kapnia.

## **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A leggyakoribbak rendszerint enyhék és valószínűleg rövid idő múlva megszűnnek.

Az ismert mellékhatások gyakoriságuk szerint:

- nagyon gyakori (10 betegből 1 több mint 1 beteget érint): alacsony foszfátszint a vérben;
- gyakori (10 betegből 1 több mint 1 beteget érint):

- fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek,
  - emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság,
  - kötőhártya-gyulladás,
  - alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
  - túlérzékenységi reakciók,
  - alacsony vérnyomás,
  - mellkasi fájdalom,
  - az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkkiütés, bőrvizketés,
  - magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, alvászavarok, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés,
  - a fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma,
  - alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. A kezelőorvos ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést,
  - álmoság,
  - a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége,
  - hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel,
  - nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel,
  - csalánkiütés;
- ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
  - lassú szívverés,
  - zavartság,
  - a combcsont szokatlan törése is kialakulhat, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, aki fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet;
- nagyon ritka (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
  - az alacsony vérnyomás miatt bekövetkező ájulás,
  - erős csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalom, ami esetenként cselekvőképtelenséget okoz,
  - a szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

### **Hogyan kell a Zortila oldatos infúziót tárolni?**

Az infúziót kezelő egészségügyi személyzet: az orvos, a nővér, illetve a gyógyszerész tudja, hogy hogyan kell a Zortila infúziót szakszerűen tárolni.

Bontatlan állapotban különleges tárolást nem igényel.

Az első felbontás után a Zortila oldatos infúziót lehetőség szerint azonnal fel kell használni. Ha az oldatot nem használják fel azonnal, akkor azt hűtőszekrényben, 2°C – 8°C-on tárolható 24 órán át.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. március 22-én 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 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) 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 Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd., Egyesült Királyság.

A beadvány gyógyszer családbővítési kérelem is a már forgalomban lévő, 2011-ben engedélyezett Zortila 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz nevű termékhez. A dokumentáció hivatkozó, generikus, a hivatkozott készítmény a Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió (Novartis), amely centralizált eljárásban 2001-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt.

A készítmény hatóanyaga a zoledronsav.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a referens készítmény javallataival:

- előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzése,
- tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) kezelése.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió gyógyszerkészítmény zoledronsavat tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány egyrészt gyógyszer család-bővítés (új gyógyszerforma: infúzióhoz való koncentrátum után oldatos infúzió), másrészt hivatkozó, generikus, a hivatkozott készítmény a Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió (Novartis).

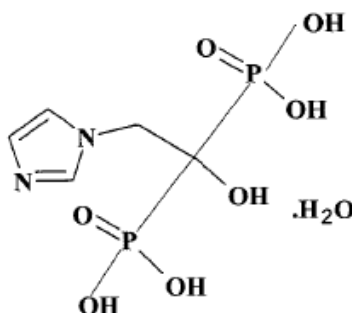
### II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): zoledronsav

Kémiai név: 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxi-etán-1,1-difoszforsav

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér por, nátrium-hidroxidban bőségesen oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, mely a – jellemzők: leírás, oldhatóság, és az azonosításon kívül – következőket tartalmazza: szárítási veszteség, nehézfém, pH, az oldat külleme, maradék oldószer, rokonvegyületek, tartalom, mikrobiológiai tisztaság, endotoxin és polimorf szennyezés.

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 teljesítmőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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 fejlesztést célja az originális/referencia készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény – a hatóanyagon kívül – a következő összetevőket tartalmazza: nátrium-citrát, mannit, injekcióhoz való víz.

A Zortila 4mg/100ml oldatos infúzió tiszta, színtelen, steril oldat.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. 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 késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék 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 referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A készítmény csomagolása: 100 ml átlátszó, színtelen oldat, I-es típusú brómbutil dugóval és lepattintható polipropilén koronggal ellátott, rollnizott alumíniumkupakkal lezárt, átlátszó, színtelen I-es típusú infúziós üvegbe töltve.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Zortila 4 mg/100 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió hatóanyaga a zoledronsav.

A beadvány gyógyszer család-bővítés, generikus.

A zoledronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően nem volt szükséges további nem-klinikai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### III.2 Farmakológia

Az osteoclast okozta csontreszorpció gátlását *in vivo* figyelték meg, amely – megváltoztatva a csontvelő mikrokörnyezetét – kedvezőtlenébbé teszi a daganatsejtek növekedését, ezzel antiangiogen hatás, fájdalomcsökkentő hatás mutatható ki.

*In vitro* az osteoblast-proliferáció gátlását, a tumorsejtekre gyakorolt direkt citosztatikus és pro-apoptotikus hatást, más daganatgátló szerekkel való szinergista citosztatikus hatást, antiadhéziós, inváziós aktivitást figyelték meg.

#### III.3 Farmakokinetika

Radioizotóppal jelölt zoledronsavval végzett kinetikai vizsgálatok szerint patkányban és kutyában 0,15 mg/kg iv. adott zoledronsav gyorsan eloszlik, nagyon alacsony reziduális vérszintek (kb. 0,1%-a a beadott koncentrációnak 5 perccel a beadás után) mérhetőek néhány nap múlva.

A plazmaproteinekhez való kötődés eltérő az egyes állatfajokban: 96%-os patkányokban, 9%-os kutyák esetén.

A látszólagos felezési idő az egész csontvázat érintve 360 napnál hosszabb. Ez az adat a többi biszfoszfónáthoz hasonló érték.

A vesét leszámítva, a szervezetben egyedül a csontváz akkumulálja a zoledronsavat.

Ami a zoledronsavból nem deponálódik a csontvázban, patkányok vizeletét vizsgálva a vesén keresztül változatlan formában – a beadott adagnak kb. 30%-a – ürül ki az első 24 órában.

### **III.4 Toxikológia**

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is 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 zoledronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

A Zortila oldatos infúzió készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## **IV. KLINIKAI SZEMPONTOK**

### **IV.1 Bevezetés**

A kérelmezett készítmény hatóanyaga a zoledronsav.

A zoledronsav a biszfoszfónátok hatóanyagcsaládba tartozik, az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

A beadvány a választott referens készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott, ami hasonló összetételű vizes oldatok esetében a bioegyenértékűséget jelenti.

### **IV.2 Farmakokinetika**

A dokumentáció farmakokinetikai/bioegyenértékűségi vizsgálatot nem tartalmaz.

Az EMA ajánlása szerint (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítménnyel azonos hatóanyagot tartalmazó vizes intravénás oldatok esetén bioegyenértékűségi vizsgálatot nem kell végezni, amennyiben a segédanyagok mennyisége és minősége nem befolyásolja a hatóanyag farmakokinetikáját. Ennek alapján a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges Zortila 4 mg/100 ml oldatos infúzió esetén.

### **IV.3 Farmakodinámia**

A biszfoszfónátok csontra gyakorolt szelektív hatása a mineralizált csonthoz való erős affinitásukon alapszik, azonban a pontos molekuláris mechanizmus, amely az osteoclast tevékenység gátlásához vezet még nem ismert.

### **IV.4 Klinikai hatásosság**

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény esetén elvárt klinikai hatást.

### **IV.5 Klinikai biztonságosság**

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem követelmény.

### **IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése**

A Zortila 4mg/100ml oldatos infúzió generikus készítmény, így emberen végzett vizsgálatokat nem kell megismételni.

A referens gyógyszer a centralizált eljárással engedélyezett Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió (Novartis) volt.

A készítmény intravénás alkalmazásra kerülő vizes oldat, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat végzése nem volt szükséges. A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

A Zortila infúzió forgalomba hozatali engedélyének kiadásával szemben klinikai kétségek nem merültek fel.

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

A beadvány a zoledronsav generikus készítménye.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A kérelmező megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a zoledronsav nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Zortila 4 mg/100ml oldatos infúzió készítmény alkalmazása javasolt előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológias törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére, valamint tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) kezelésére.

A Zortila 4mg/100ml oldatos infúzió készítmény azonos indikációkban helyettesíthető az egyéb, már forgalomban lévő 4 mg zoledronsav por és oldószer oldatos infúzióhoz (5 ml ampulla), 4 mg zoledronsav/ 5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz és 4 mg zoledronsav/100 ml oldatos infúzió koncentrációjú készítményekkel.

### **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*

A benyújtott kockázatkezelési terv elfogadható.

### *Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)*

Az EURD lista (EMA/630645/2012 - List of Union reference dates and frequency of submission of PSURs) alapján a 2001/83/EK irányelv 10a cikkelye szerint engedélyezett készítmények felmentést kapnak a PSUR benyújtási kötelezettség alól. PSUR benyújtása ezért nem szükséges.

(MAH köteles az EURD listát folyamatosan figyelni, hogy az esetleges változásokat figyelemmel követhesse.)

### *Osztályozás*

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer.

## **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: |
|-------|------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |