



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Ibandronate Pharmacenter

50 mg filmtabletta

(ibandronsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharmacenter Europe Kft.

Kelt: 2015. július 6.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	15
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	22
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	23
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	24
V.2 Osztályozás	24
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	24

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

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőség és terápiás előny/hátrány szempontjából, azt megfelelőnek találta és kiadta a készítmény forgalomba hozatali engedélyét. Ennek jogosultja a Pharmacenter Europe Kft.

A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy filmtabletta 50 mg ibandronsavat tartalmaz (nátrium-ibandronát-monohidrát formájában).

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, povidon K30, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (E1202), vízmentes kolloid szilícium-dioxid és nátrium-sztearil-fumarát;
- bevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171) és makrogol 6000.

Az Ibandronate Pharmacenter fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú metszett élű, mindkét oldalán domború, kb. 10 mm hosszú és kb. 5 mm széles filmtabletta, PVC/PVdC//Al buboréksomagolásban.

Az ibandronsav a biszfoszfónátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Felnőtteknél alkalmazzák és akkor írják fel, ha a beteg mellrákban szenved, ami áttért a csontjaira (úgynevezett csontáttétek). Az Ibandronate Pharmacenter

- segít megelőzni a csonttöréseket,
- segít megelőzni egyéb csontbetegségeket, amelyek műtétet vagy sugárkezelést igényelnek.

Az Ibandronate Pharmacenter hatására csökken a csontok kalciumvesztése. Ez segít megállítani a csontok gyengülését.

Tudnivalók az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt

Ne szedje az Ibandronate Pharmacenter-t:

- aki allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek bizonyos nyelőcsőbetegségei vannak, például szűkület vagy fájdalmas nyelés,
- aki nem tud egyenesen állni vagy ülni legalább egy órán át (60 percig),
- akinek jelenleg alacsony, vagy a múltban bármikor alacsony volt a kalciumszint a vérében.

Az Ibandronate Pharmacenter nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- aki allergiás bármelyik másik biszfoszfónatra,

- akinek bármilyen nyelési vagy emésztési problémája van,
- akinek magas vagy alacsony a D-vitamin vagy bármely más ásványianyag-szintje a vérében,
- akinek vesebetegsége van,
- aki fogászati vagy szájsebészeti kezelés alatt áll, vagy tudja, hogy a közeljövőben szüksége lesz ilyen kezelésre, közölje fogorvosával, hogy Ibandronate Pharmacenter-kezelést kap daganatos betegségre.

A nyelőcső irritációja, gyulladása vagy kifelégyesedése előfordulhat, mely gyakran erős mellkasi fájdalommal, az étel és/vagy ital lenyelése után jelentkező erős fájdalommal, erős hányingerrel vagy hányással jár, különösen akkor, ha a beteg nem iszik meg egy egész pohár vizet és/vagy az Ibandronate Pharmacenter bevétele után egy órán belül lefekszik. Ha ezek a tünetek kialakulnak, abba kell hagyni az Ibandronate Pharmacenter szedését, és azonnal orvoshoz fordulni.

Gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők nem kaphatnak Ibandronate Pharmacenter-t.

Egyéb gyógyszerek és az Ibandronate Pharmacenter

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez azért fontos, mert az Ibandronate Pharmacenter befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják az Ibandronate Pharmacenter hatását.

Különösen fontos a kezelőorvos tájékoztatása, ha a beteg a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- kalciumot, magnéziumot, vasat vagy alumíniumot tartalmazó étrend-kiegészítők,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentők (úgynevezett NSAID-ok), mint az acetilszalicilsav, ibuprofén vagy naproxén. Ez azért fontos, mert az NSAID-ok is és az Ibandronate Pharmacenter is gyomor- és bélirritációt okozhat,
- egy bizonyos típusú antibiotikum injekciót, úgynevezett „aminoglikozidot” kap, pl. gentamicint. Ez azért fontos, mert az aminoglikozidok is és az Ibandronate Pharmacenter is csökkentheti a vérben található kalcium mennyiségét.

A gyomorsavcsökkentő gyógyszerek, mint a cimetidin és a ranitidin szedése enyhén fokozhatják az Ibandronate Pharmacenter hatásait.

Az Ibandronate Pharmacenter egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Ibandronate Pharmacenter-t nem szabad bevenni étellel vagy a vízen kívül más itallal, mivel hatása csökken, ha étellel vagy itallal veszik be.

Az Ibandronate Pharmacenter-t legalább 6 órával a legutóbbi étkezés, italfogyasztás (víz kivételével) vagy egyéb gyógyszer vagy étrend-kiegészítő (pl. kalcium- (tej), alumínium-, magnézium- és vas-tartalmú termékek) bevétele után kell bevenni. A tablettá bevétele után várni kell

legalább 30 percet. Ezután elfogyasztható az első étel és ital és bevehetők egyéb gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem szedhet Ibandronate Pharmacenter-t, aki terhes, terhességet tervez vagy szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beszéljen kezelőorvosával, aki vezetni szeretne, vagy gépeket, eszközöket szeretne használni. Valószínűleg vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket az Ibandronate Pharmacenter szedése közben, mivel az várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Ibandronate Pharmacenter laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. galaktóz-intoleranciája, laktóz-intoleranciája vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavara van), keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni az Ibandronate Pharmacenter-t?

A tablettát legalább 6 órával a legutóbbi étkezés, italfogyasztás (kivéve a vizet), vagy bármely más gyógyszer vagy étrend-kiegészítő bevétele után kell bevenni. Nem vehető be magas kalcium-tartalmú vízzel. Amennyiben felmerül, hogy a csapvízben nagy mennyiségű kalcium van (kemény víz), akkor javasolt alacsony ásványianyag-tartalmú palackozott vizet használni.

A kezelőorvos rendszeresen vérvizsgálatot rendelhet el az Ibandronate Pharmacenter kezelés alatt. Erre azért van szükség, hogy ellenőrizték, hogy a beteg a gyógyszer megfelelő adagját kapja.

A gyógyszer szedése

Fontos, hogy az Ibandronate Pharmacenter-t a megfelelő időben és megfelelő módon vegye be. Ez azért szükséges, mert az Ibandronate Pharmacenter irritációt, gyulladást vagy kifelélyesedést okozhat a nyelőcsövön.

A beteg a következő utasítások betartásával segíthet ennek megelőzésében:

- vegye be a filmtablettáját, amint felkelt, a napi első étkezés, italfogyasztás vagy egyéb gyógyszerének, étrend-kiegészítőjének bevétele előtt;
- vegye be a filmtablettáját egy nagy pohár vízzel (kb. 200 ml). A tablettát soha ne vegye be más folyadékkal, csak vízzel;
- nyelje le a filmtablettát egészben. Ne rágja szét, ne szopogassa, és ne törje össze a tablettát. Ne hagyja, hogy a filmtabletta feloldódjon a szájában;

- miután bevette az Ibandronate Pharmacenter filmtablettát, várjon még legalább 30 percet. Ezután elfogyaszthatja napi első ételét és italát, valamint beveheti egyéb gyógyszereit és étrend-kiegészítőit.
- A filmtabletta bevételekor és még egy óráig (60 percig) a bevétel után, maradjon függőleges testhelyzetben (ülve vagy állva). Ellenkező esetben a gyógyszer egy része visszajuthat a nyelőcsővébe.

Mekkora adagot kell bevenni

Az Ibandronate Pharmacenter szokásos adagja naponta egy filmtabletta. Akinek közepesen súlyos vesebetegsége van, annak az orvos másnaponta egy tablettára csökkentheti az adagot. Akinek súlyos vesebetegsége van, annak az orvos heti egy tablettára csökkentheti az adagot.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Ibandronate Pharmacenter-t vett be

Aki túl sok tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy keressen fel egy kórházat. Igyon egy nagy pohár tejet, mielőtt elindul. Ne hánytassa magát. Ne feküdjön le.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Ibandronate Pharmacenter-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha naponta egy tablettát szed, teljesen hagyja ki az adott napi adagot. A következő napon térjen vissza a szokásos, napi egy tablettára beviteléhez. Ha másnaponta vagy hetente egyszer szedi a tablettát, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Abbahagyható-e idő előtt az Ibandronate Pharmacenter szedése

A gyógyszert az orvos által előírt ideig kell szedni. Ez azért fontos, mert a gyógyszer csak akkor lesz hatásos, ha ezalatt az idő alatt végig szedik a tablettát.

Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal beszéljen egy orvossal, aki a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

- gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érint): émelygés, gyomorégés, kellemetlen érzés nyelés közben (nyelőcsőgyulladás);
- nem gyakori (100 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érint): súlyos gyomorfájdalom. Ez a vékonybél első szakaszának (patkóbél) fekély miatti vérzése vagy a gyomor gyulladásának jele lehet (gasztritisz);
- ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint):
 - elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás,

- újonnan fellépő fájdalom, gyengeség vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy lágyéktájékon. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek;
- nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érint):
 - fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek,
 - az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár. Lehet, hogy a betegnek súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciója van;
- nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): asztmás roham.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Gyakori

- hasi fájdalom, emésztési zavar,
- alacsony kalciumszint a vérben,
- gyengeség.

Nem gyakori

- mellkasi fájdalom,
- bőrvizketés vagy zsibbadás (paresztézia),
- influenzaszerű tünetek, általános rossz közérzet vagy fájdalom,
- szájszárazság, furcsa szájíz vagy nyelési nehézség,
- vérszegénység (anémia),
- magas karbamidszint vagy magas mellékpajzsmirigy-hormonszint a vérben.

Hogyan kell az Ibandronate Pharmacenter-t tárolni?

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. május 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *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 az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharmacenter Europe Kft., Telki.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét összehasonlító biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Bondronat 50 mg, film-coated tablet, (Roche Registration Limited), mely Magyarországon Bondronat 50 mg, filmtabletta néven van forgalomban.

A készítmény hatóanyaga az ibandronsav.

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő felnőtteknek javallott a csontrendszeret érintő események (patológiás törések, radio-terápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény ibandronsavat tartalmaz hatóanyagként, nátrium-ibandronát-monohidrát formájában.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referens készítmény az 1996-ban centralizált eljárás során engedélyezett Bondronat 50 mg filmtabletta (Roche Registration Limited) volt.

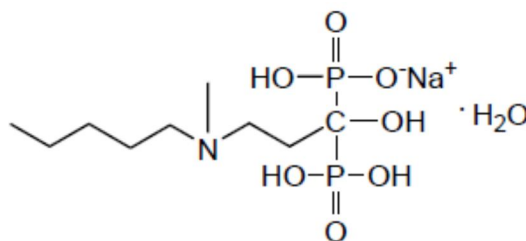
II.2 Hatóanyag

A nátrium-ibandronát-monohidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatát.

INN név: nátrium-ibandronát

Kémiai név: 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxi-2-propan-1,1-difoszfonsav, mononátrium só, monohidrát

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér por, vízben bőségesen oldódik, szerves oldószerekben (pl. etanol, metanol, dimetil-formamid) oldhatatlan. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz; polimorfiára 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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményrendszerrel dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, azonosítás (IR, HPLC, XRD), pH, nehézfémek, szárítási veszteség, rokon vegyületek,

nátrium-tartalom, foszfát- és foszfit-tartalom, hatóanyag-tartalom, maradékoldószerek, részecskeméret és porsűrűség.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmozási Konferencia (ICH) Q3 útmutatójával – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó általános 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.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati 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 készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: laktózmohidrát, povidon K30, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és nátrium-sztearil-fumarát. A filmbevonat hipromellózt, titán-dioxidot (E171) és makrogolt tartalmaz.

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, hosszúka alakú, metszett élű, mindkét oldalán domború, kb. 10 mm hosszú és kb. 5 mm széles filmtabletta.

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. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens 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 megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és az 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 bioegyenértéküség vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

Csomagolás: PVC/PVdC//Al buboréksomagolás.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.”

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta készítmény 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 beadvány hivatkozó, generikus, referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

Az ibandronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/kockázat arányának eldöntéséhez további kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése 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

Az ibandronsav orális adás után gyorsan felszívódik a felső gastro-intestinalis szakaszból. A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz. Plazmaproteinekhez való kötődése magas, kb. 87 %, a megoszlási térfogat legalább 90 l, a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Sem állatban, sem emberben nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik. Főként a vesén keresztül ürül.

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 útmutatónak (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 nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az ibandronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő felnőtteknek javallott a csontrendszeret érintő események (patológiás törések, radio-terápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az ibandronsav orális adás után gyorsan felszívódik a felső gastrointestinalis szakaszból. A maximális plazmakoncentrációt 0,5 - 2 óra alatt éri el (medián 1 óra) éhezés állapotában, az abszolút biológiai hasznosíthatóság 0,6%. A felszívódás mértéke csökken, ha étellel vagy itallal (kivéve a tiszta vizet) veszik be. A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz, vagy ürül a vizelettel. Emberben a látszólagos terminális eloszlási térfogat legalább 90 l és a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Terápiás koncentrációban a humán plazmában a fehérjekötődés kb. 87%, és így a kizorítás miatti gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás nem valószínű. A megfigyelt látszólagos felezési idők tartománya széles, és a dózistól, valamint a meghatározási módszer érzékenységétől függ, a látszólagos terminális felezési idő általában 10 - 60 óra. A kezdeti plazmaszintek azonban gyorsan csökkennek, a csúcserték 10%-át 3, ill. 8 órán belül érte el, intravénás, ill. orális adás után. Az ibandronsav össz-clearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 – 160 ml/perc között vannak. A vese clearance az össz-clearance 50 - 60%-áért felelős és kapcsolatban van a kreatinin-clearance-szel. A valóságos össz- és renális clearance közötti különbség felel meg a csont által felvett mennyiségnek.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező a 150 mg-os hatáserősséggel végzett bioegyenértékűségi vizsgálat eredményeit nyújtotta be. Az 50 mg-os hatáserősségre biowaivert kért.

A 150 mg ibandronsavat tartalmazó filmtabletták farmakokinetikai tulajdonságait egy-centrumú, nyílt, egyszeri dózisú, randomizált 3 utas, 3 szekvenciás, referencia-replikált, keresztezett vizsgálatban hasonlították össze az originális Bonviva 150 mg filmtablettáéval (Roche) éhgyomri körülmények között.

Az ibandronát plazmakoncentrációját validált LC-MS/MS analitikai módszerrel 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 készítmény esetében: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , Residual area, T_{max} , $T_{1/2el}$, and K_{el} .

A T_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90% konfidencia intervallumát.

Ha a referencia termék azonos alanyon belüli eltérési koefficiense (within-subject coefficients of variation of the reference product, CVWR) $\leq 30\%$, az AUC_{0-t} és C_{max} értékek logaritmusai geometriai arányának konfidencia intervalluma 80-125% közé kell, hogy essen.

Ha a CVWR a C_{max} esetében $>30\%$, a bioegyenértékűségi feltétel kiszélesíthető az alábbi képlet segítségével: $[U, L] = \exp[\pm k \cdot SWR]$, ahol U a konfidencia-intervallum felső határa, L a konfidencia intervallum alsó határa, a k a regulációs konstans, értéke 0,76, az SWR pedig a referencia termék logaritmikusan transzformált C_{max} értékének szórása egy vizsgálati alanynál. A bioegyenértékűség megállapításának kritériuma ez esetben az, hogy az AUC_{0-t} érték logaritmusai geometriai arányának konfidencia intervalluma 80-125% közé kell, hogy essen; a C_{max} átlagok arányának konfidencia intervalluma maximum 69,84-143,19% közé szélesíthető.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány Teszt/Ref.	Konfidencia intervallum	Egyénen belüli variabilitás
AUC_{0-t}	100.92%	94.35 – 107.94%	39.77%
C_{max}	102.56%	95.05 – 110.67%	43.23%

A benyújtott vizsgálat értékelése alapján az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta bioegyenértékű a referens készítmény Bondronat 50 mg filmtablettával.

Az 50 mg ibandronátot tartalmazó filmtabletta bioegyenértékűségi vizsgálata a kioldódási vizsgálat – és az egyéb szükséges feltételek teljesülése – alapján elhagyható, a biowaiver megadható.

IV.3 Farmakodinámia

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

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 referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	• az állkapocs csontelhalása (oszteonekrózis) • akut fázis reakció (<i>influenzaszerű betegség</i>) • hipokalcémia (<i>a vér alacsony kalciumszintje</i>)
Fontos lehetséges kockázatok	• vesekárosodás • atípusos combcsonttörések • nyelőcső irritáció (<i>a tápcsatorna felső részén lévő nyálkahártya lokális irritációjá</i>)
Hiányzó információ	• a terhesség idején történő alkalmazás és fertilitás • a szoptatás idején történő alkalmazás

Az engedélyezés utáni – a Farmakovigilancia tervben szereplő, folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok
Nem szükséges ilyen vizsgálat.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása
Nincs ilyen terv, ilyen vizsgálatok nem szükségesek.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatcsökkentő in- tézkedések
Fontos azonosított kockázatok		
az állkapocs csontelha- lása (oszteonekrózis)	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógy- szer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: <i>4.4 fejezet – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:</i>	Nincs javaslat

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő in- tézkedések
	„Általában foghúzással és/vagy helyi fertőzés- sel kapcsolatba hozható állkapocs osteonecrosist jelentettek... Állkapocs osteonecrosist olyan betegeknél is jelentettek, akik osteoporosis kezelésére orális biszfoszfonátokat kaptak. Az egyidejű kocká- zati tényezők fennállása esetén célszerű a be- tegek biszfoszfonát-kezelése előtt fogászati vizsgálatot és megfelelő megelőző fogászati beavatkozást végezni...” A betegtájékoztatóban: 2. fejezet – Tudnivalók az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt: „Figyelmeztetések és óvintézkedések • ha fogászati vagy szájsebészeti kezelés alatt áll, vagy tudja, hogy a közeljövőben szükséges lesz Önnél ilyen kezelés, közöl- je fogorvosával, hogy Ibandronate Pharmacenter-kezelést kap daganatos be- tegségre...”	
Akut fázis reakció (influenzaszerű beteg- ség)	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógy- szer kísérőirataiban. Az SmPC-ben 4.8 fejezet – Nemkívánatos hatások, mellékha- tások: „Általános tünetek, az alkalmazás he- lyén fellépő reakciók. Nem gyakori: influen- zaszerű betegség” A betegtájékoztatóban: 4. fejezet – Lehetséges mellékhatások: „Nem gyakori: influenzaszerű tünetek”	Nincs javaslat
Hipokalcémia (a vér alacsony kalciumszint- je)	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógy- szer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: 4.3 fejezet – Ellenjavallatok: • „Hypocalcaemia” 4.4 fejezet – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: „Csont- és ásványianyag-metabolizmus zavar- ban szenvedő betegek. Az Ibandronate Pharmacenter terápia megkezdése előtt a hypocalcaemiát és más csont-, és ásványi- anyag-metabolizmus zavart hatékonyan kezel- ni kell. Fontos, hogy a betegek kalcium és D- vitamin felvétele megfelelő legyen. Amennyi- ben a táplálékkal felvett kalcium és/vagy D- vitamin mennyisége nem elegendő, ezek pótlá- sáról gondoskodni kell.” 4.8 fejezet – Nemkívánatos hatások, mellékha-	Nincs javaslat

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő in- tézkedések
	<i>tások</i> “A kezelés leggyakrabban a szérum kalciumszint normál tartomány alá történő csökkenésével társult (hypocalcaemia), amelyet dyspepsia követett.” Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: gyakori: hypocalcaemia. <u>Hypocalcaemia</u>: a szérum-kalciumszint hypocalcaemiás értékeket is elérhet. A betegtájékoztatóban: 1. fejezet – Milyen típusú gyógyszer az Ibandronate Pharmacenter és milyen betegségek esetén alkalmazható? „Az Ibandronate Pharmacenter hatására csökken a csontok kalciumvesztése.” 2. fejezet – Tudnivalók az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt. „Az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével: • ha magas vagy alacsony a D-vitamin vagy bármely más ásványianyag szintje a vérben,” 4. fejezet – Lehetséges mellékhatások: „Gyakori: alacsony kalciumszint a vérben”	
Fontos lehetséges kockázatok:		
Vesekárosodás	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógyszer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: 4.4 fejezet – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: „Vesefunkció. A klinikai vizsgálatokban nem találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a tartós Ibandronate Pharmacenter-kezelés hatására romlott a vesefunkció. Ugyanakkor a betegek egyéni klinikai értékelése alapján, javasolt a vesefunkció, a szérum kalcium-, foszfát- és magnéziumszint monitorozása az Ibandronate Pharmacenter-rel kezelt betegeknél.” A betegtájékoztatóban: 2. fejezet – Tudnivalók az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt. „Az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével: • ha vesebetegsége van”	Nincs javaslat
Atípusos combcsonttörések	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógyszer kísérőirataiban. Az SmPC-ben:	Nincs javaslat

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő in- tézkedések
	<i>4.4 fejezet – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:</i> „A femur atípusos törései. A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknek, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfónát-kezelést kaptak... Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be... Azoknál a betegeknek, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfónát-kezelés felfüggesztését.... A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfónát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktájéki fájdalomról...” <i>4.8 fejezet – Nemkívánatos hatások, mellékhatások:</i> „A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei. • Ritka: atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések” A beteg tájékoztatásban: <i>4. fejezet – Lehetséges mellékhatások:</i> „Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint): újonnan fellépő fájdalom, gyengeség vagy kellemetlen érzés a combjában, csípőjében- vagy lágyéktájékon. Ezek a combcsontja esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek”	
Nyelőcső-irritáció (a tápcsatorna felső részén lévő nyálkahártya lokális irritációja)	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógyszer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: <i>4.2 fejezet – Adagolás és alkalmazás:</i> • „A filmtablettát egészben kell lenyelni egy egész pohár vízzel (180 – 240 ml), a betegnek egyenesen kell ülnie vagy állnia a tablettá bevételekor. • A beteg az Ibandronate Pharmacenter bevétele után 60 percig nem fekhethet le. • A filmtablettát nem szabad elrágni, elszopogatni vagy összetörni, mert oropharyngealis fekélyesedést okozhat.” <i>4.3 fejezet – Ellenjavallatok:</i> „Olyan oesophagus rendellenességek, amelyek késleltetik az oesophagus ürülését, például szűkület vagy achalasia ” <i>4.8 fejezet – Nemkívánatos hatások, mellékha-</i>	Nincs javaslat

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő in- tézkedések
	tások: - Gyakori: oesophagitis” A betegtájékoztatóban: 3. fejezet – <i>Hogyan kell szedni az Ibandronate Pharmacenter-t?</i>: „A gyógyszer szedése ... - Vegye be a filmtablettáját egy nagy pohár vízzel (kb. 200 ml). A tablettát soha ne vegye be más folyadékkal, csak vízzel. - Nyelje le a filmtablettát egészben. Ne rágja szét, ne szopogassa, és ne törje össze a tablettát. Ne hagyja, hogy a filmtabletta feloldódjon a szájában. - A filmtabletta bevételekor és még egy óráig (60 percig) a bevétel után, maradjon függőleges testhelyzetben (ülve vagy állva). Ellenkező esetben a gyógyszer egy része visszajuthat a nyelőcsővébe.” 4. fejezet – <i>Lehetséges mellékhatások:</i> „Azonnal beszéljen egy orvossal, ha a követ-kező súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnek sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége: - émelygés, gyomorégés, kellemetlen érzés nyelés közben (nyelőcső gyulladás)”	
Hiányzó információ:		
A terhesség idején történő alkalmazás és fertilitás	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógy- szer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: 4.6 fejezet – Termékenység, terhesség és szop- tatás: „Terhesség. Az ibandronsav terhes nők- nél történő alkalmazására vonatkozóan nin- csenek megfelelő adatok. A patkányokon vég- zett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutat- tak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert, ezért az Ibandronate Pharmacenter nem adható terhesség esetén. Termékenység. Nincs az ibandronsav hatásaira humán adat. Patkányokon végzett reprodukci- ós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patká- nyokon végzett vizsgálatokban az intravéná- san alkalmazott ibandronsav nagy napi dózi- soknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).” A betegtájékoztatóban: 2. fejezet – <i>Tudnivalók az Ibandronate</i>	Nincs javaslat

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő in- tézkedések
	<i>Pharmacenter szedése előtt.</i> „Terhesség, szoptatás és termékenység. Nem szedhet Ibandronate Pharmacenter-t ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.”	
A szoptatás idején történő alkalmazás	A kockázat megfelelő módon közölt a gyógyszer kísérőirataiban. Az SmPC-ben: 4.6 fejezet – Termékenység, terhesség és szoptatás. „Szoptatás. Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat kimutattak az anyatejben intravénás adagolás után. Az Ibandronate Pharmacenter nem adható szoptató nőknek.” 2. fejezet – Tudnivalók az Ibandronate Pharmacenter szedése előtt. „Terhesség, szoptatás és termékenység. Nem szedhet Ibandronate Pharmacenter-t ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.”	Nincs javaslat

IV.6.2 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 Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta (Pharmacenter Europe Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető (referens) Bondronat 50 mg filmtablettával a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány az ibandronsav hatóanyag generikus készítménye. A kért javallat: emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő felnőtteknek javallott a csontrendszer érintő események (patológiás törések, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére.

Az Ibandronate Pharmacenter 50 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a forgalomban lévő, originális Bondronat 50 mg filmtablettával (Roche Registration Limited) a kérelmező bizonyította.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

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.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Ibandonate Pharmacenter
50 mg filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

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: