



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:

Zoledronsav HealthPort
5 mg/100 ml oldatos infúzió

(zoledronsav)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: HealthPort Registration Kft.

Kelt: 2016. augusztus 18.

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	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
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 Az egyenértékűség indokolása	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20

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 a Zoledronsav HealthPort 5 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 HealthPort Registration Kft.

A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. A palackban lévő 100 ml oldat 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában). Egy milliliter oldat 0,05 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

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

A Zoledronsav HealthPort tiszta, színtelen oldat. 100 ml oldat I-es típusú, szilícium-dioxid bevonattal ellátott injekciós üvegbe töltve, I-es típusú bróm-butil gumidugóval és egy lepattintható alumínium/propilén kupakkal lezárva.

A Zoledronsav HealthPort hatóanyaga a biszfoszfónátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és a változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csonttritkulásának vagy gyulladás-csökkentő kortikoszteroid-kezelés okozta csonttritkulásnak, illetve a csontok Paget-kórjának kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

Csonttritkulás

A csonttritkulás (oszteoporózis) egy olyan betegség, melynek velejárója a csontok elvékonyodása és meggyengülése, és gyakori a változó kor (klimax) után lévő nőknél, de férfiaknál is előfordulhat. A változó korban a női peteszárművekben a csontok egészségének megőrzését elősegítő nemi hormonok mint pl. az ösztrogén termelése megszűnik, melynek következtében a változó kor után csontvesztés következik be, a csontok gyengébbé válnak, és könnyebben törnek el. A változó kor után csontvesztés következik be, a csontok gyengébbé válnak, és könnyebben törnek el. Csonttritkulás férfiaknál és nőknél is kialakulhat a hosszantartó szteroid-kezelést követően, mely befolyásolja a csont szilárdságát. Sok csonttritkulásos betegnél nincsenek tünetek, de ettől még fennáll náluk a csonttörés veszélye, mivel a csonttritkulás gyengíti a csontjaikat. A vérkeringésben lévő nemi hormonok, főként az androgénekből képződő ösztrogének szintjének csökkenése szintén szerepet játszhat a férfiaknál észlelt, fokozatosan kialakuló csontvesztésben. A Zoledronsav HealthPort nőknél és férfiaknál egyaránt erősíti a csontokat, és ezért kisebb a valószínűsége, hogy eltörjenek. A Zoledronsav HealthPort infúziót azoknak a betegeknek is adják, akiknek kisebb sérülés, például elesés következtében csípőtörésük volt, és ezért újabb csonttörések szempontjából nagyobb kockázatnak vannak kitéve.

A csontok Paget-kórja

Normális folyamat, hogy a régi csont felszívódik, és helyét új csontanyag foglalja el. Ezt a folyamatot a csont átalakulásának nevezik. Paget-kórban a csont átalakulása túl

gyors, és az új csont képződése rendellenes módon zajlik, amitől a keletkező csontanyag a normálisnál gyengébb. Ha nem kezelik a betegséget, akkor a csontok eldeformálódhatnak, fájdalmassá válhatnak, és el is törhetnek. A Zoledronsav HealthPort visszaállítja a csont átalakulásának normális folyamatát, normális csontképződést biztosít, és így helyreállítja a csontok szilárdságát.

Mit kell tudnia a betegnek, mielőtt beadják neki a Zoledronsav HealthPort-ot?

Tilos Zoledronsav HealthPort-ot kapnia annak

- aki allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfoszfonátokra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- aki hipokalcémiás (ez azt jelenti, hogy a vérében túl alacsony a kalciumszint),
- akinek súlyos veseproblémái vannak,
- aki terhes,
- aki szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav HealthPort alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- akit bármilyen más, zoledronsavat tartalmazó készítménnyel kezelnek, ami a Zoledronsav HealthPort-nak is a hatóanyaga (a zoledronsavat felnőtt betegek bizonyos típusú rákos daganatai kezelésére is alkalmazzák, hogy megelőzzék a csontszövődmények fellépését, illetve csökkentsék a kalcium mennyiségét);
- akinek veseproblémája van, vagy volt már korábban;
- aki nem tud naponta kalciumpótlókat szedni;
- akinek a teljes mellékpajzsmirigyt, vagy annak egy részét sebészi úton eltávolították;
- akinek egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

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

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocscsont-elhalás kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont-elhalás kialakulása kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell megtenni.

Ezért – mielőtt Zoledronsav HealthPort-kezelést kapna, a beteg mondja el kezelőorvosának, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

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

A kezelőorvosa arra kérheti a beteget, hogy a Zoledronsav HealthPort-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Zoledronsav HealthPort infúzióval kezelik a beteget, megfelelő szájapolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rendszeres fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Zoledronsav HealthPort infúzióval kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

Ellenőrző vizsgálat

A kezelőorvosnak a beteg veseműködésének (kreatinin-szint) ellenőrzése érdekében a Zoledronsav HealthPort minden egyes adagja előtt vérvizsgálatot kell végeznie. Fontos, hogy a beteg néhány órával a Zoledronsav HealthPort beadása előtt megigyon legalább 2 pohár folyadékot (például vizet), ahogy arra az egészségügyi személyzet utasította.

Gyermekek és serdülők

A Zoledronsav HealthPort 18 éves kor alatt senkinek nem javasolt. A Zoledronsav HealthPort alkalmazását gyermekeken és serdülőkön nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav HealthPort

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről különösen, ha a beteg olyan gyógyszert szed, amiről ismert, hogy károsítja a vesét (pl. aminoglikozidok), vagy diuretikumot („vízhajtót”) szed, amely ki-száradást okozhat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Tilos Zoledronsav HealthPort infúziót kapnia annak, aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Aki Zoledronsav HealthPort infúziót kap, és szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi magát jobban.

A Zoledronsav HealthPort nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 ml Zoledronsav HealthPort injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Hogyan kapja a beteg a Zoledronsav HealthPort infúziót?

Csontritkulás

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet évente egyszer egyetlen vénás infúzióban ad be a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd.

Közel múltban történt csípőtáji törés esetén a Zoledronsav HealthPort infúziót a csípőtáji törés műtétét követően két héttel vagy még később javasolt beadni.

Fontos, hogy a beteg a kezelőorvosa utasítása szerint kalcium- és D-vitamin-pótlást kapjon (pl. tablettákban). Csontritkulásban a Zoledronsav HealthPort egy éven keresztül hat. A kezelőorvos tájékoztatást ad arról, hogy mikor kell beadni a következő adagot.

Paget-kór

A Paget-kór kezelésére a Zoledronsav HealthPort kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel.

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet egy kezdő vénás infúzióban ad be a betegnek a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd. A Zoledronsav HealthPort hatása több mint egy évig tart, és a kezelőorvos tájékoztatást ad majd, ha újra kezelésre lesz szükség.

A kezelőorvosa tanácsolhatja a betegnek, hogy a Zoledronsav HealthPort beadása után szedjen kalcium- és D-vitamin-pótló készítményt (pl. tablettákat), legalább az első tíz napban. Fontos, hogy gondosan kövessék ezt a tanácsot, így a vér kalciumszintje nem lesz túl alacsony az infúzió utáni időszakban. A hipokalcémiát kísérő tünetekről a kezelőorvos ad tájékoztatást.

Egyidejű Zoledronsav HealthPort-kezelés, étkezés és folyadékbevitel

A beteg gondoskodjon arról, hogy a Zoledronsav HealthPort-kezelés előtt és után elegendő folyadékot igyon (legalább egy vagy két pohárral), ahogy arra kezelőorvosa utasította. Ez segít megelőzni a kiszáradást. A Zoledronsav HealthPort-kezelés napján szokásos módon étkezhet. Ez különösen fontos azoknál a betegeknél, akik diuretikumokat („vízhajtó tablettákat”) szednek, és az idős betegeknél (65 éves vagy idősebb betegek).

Mit tegyen, aki kihagyta a Zoledronsav HealthPort egy adagját?

Amint lehet, keresse fel kezelőorvosát vagy a kórházat, hogy újabb időpontot kapjon.

Mielőtt abbahagyná a Zoledronsav HealthPort-kezelést

Ha a beteg azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Zoledronsav HealthPort-kezelést, menjen el a következő megbeszélt időpontra, és beszélje ezt meg kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsot ad majd, és eldönti, mennyi ideig kell kapnia a Zoledronsav HealthPort-kezelést.

Lehetséges mellékhatások

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

Az első infúzióval járó mellékhatások nagyon gyakoriak (a betegek több mint 30%-ánál jelentkeznek), de a későbbi infúziók után kevésbé gyakoriak. A mellékhatások többsége, mint a láz és a hidegrázás, az izom- és az ízületi fájdalom, valamint a fejfájás a Zoledronsav HealthPort adagja utáni első 3 napban jelentkeznek.

A tünetek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és három napon belül elmúlnak. A kezelőorvos enyhe fájdalomcsillapítót, például ibuprofent vagy paracetamolt javasolhat, ami csökkenti a mellékhatások kialakulásának gyakoriságát. Annak esélye, hogy ezek a mellékhatások kialakuljanak, a Zoledronsav HealthPort következő adagjainál csökken.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek!

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a változó kor után kialakuló csonttritkulásra Zoledronsav HealthPort-kezelést kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a Zoledronsav HealthPort okozza-e ezt a szívritmuszavart, de tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a Zoledronsav HealthPort infúziót.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a szemek duzzanata, vörössége, fájdalma és viszketése vagy a szem fényérzékenysége.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tájékoztassa kezelőorvosát, akinek fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): a szájüregben, a fogakban és az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy fekélyek a szájüregben belül, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. A beteg azonnal mondja el fogorvosának, ha ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. A kezelőorvosnak a Zoledronsav HealthPort minden egyes adagja előtt vizeletvizsgálatot kell végeznie a beteg veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával a Zoledronsav HealthPort beadása előtt megigyon legalább 2 pohár folyadékot (például vizet), ahogy arra az egészségügyi személyzet utasította.

A Zoledronsav HealthPort-nak egyéb mellékhatásai is lehetnek

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet): láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): fejfájás, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés, izomfájdalom, csont- és/vagy ízületi fájdalom, hát-, kar- vagy lábfájás, influenza-

szerű tünetek (pl. fáradtság, hidegrázás, ízületi- és izomfájdalom), hidegrázás, fáradtságérzés és érdeklődéshiány, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, duzzanat és/vagy fájdalom az infúzió beadásának helyén.

Paget-kóros betegeknél a vér alacsony kalciumszintje által okozott tünetekről számoltak be, mint például izomgörcsök, valamint zsibbadás vagy bizsergés érzése, különösen a száj körül.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): influenza, felsőlégúti fertőzések, csökkent vörösvértestszám, étvágytalanság, álmatlanság, csökkent éberséget és beszűkült tudatot okozó álmoság, bizsergő érzés vagy zsibbadás, rendkívüli fáradtság, remegés, átmeneti eszméletvesztés, fájdalommal és kivörösödéssel járó szemfertőzés vagy irritáció vagy gyulladás, forgó jellegű szédülés, vérnyomás-emelkedés, kipirulás, köhögés, nehézlégzés, emésztési zavar, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, gyomorégés, bőrkütiés, fokozott veritékezés, viszketés, a bőr kivörösödése, nyakfájás, az izmokban, csontokban és/vagy ízületekben beálló merevség, ízületi duzzanat, izomgörcsök, vállfájás, a mellkasi izmokban és bordákban jelentkező fájdalom, ízületi gyulladás, izomgyengeség, a veseműködést értékelő laboratóriumi vizsgálatok kóros eredményei, a szokottnál gyakoribb vizeletürítés a kezek, bokák vagy láb feldagadása, szomjúság, fogfájás, ízérzés zavara.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csontritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, aki fájdalmat, gyengeséget, kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): súlyos allergiás reakciók, köztük szédülés és nehézlégzés, főleg az arc és a torok bedagadása, vérnyomás-csökkenés, beadást követő tünetek, például a láz, hányás és hasmenés következtében kialakuló vízvesztés.

Hogyan kell a Zoledronsav HealthPort-ot tárolni?

A kezelőorvos, gyógyszerész, illetve a gondozást végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav HealthPort-ot megfelelően tárolni.

A bontatlan palack különleges tárolást nem igényel.

A mikrobiológiai szennyeződés elkerülése érdekében a palack felnyitása után a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2°C – 8°C-on vagy 25°C alatti tárolás esetén 24 óránál – a felhasználó a felelős. A beadás előtt hagyni kell, hogy a lehűtött oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Zoledronsav HealthPort 5 mg/100 ml oldatos infúzió forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. július 8-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező *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 az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-biztonsági Intézet engedélyezte a Zoledronsav HealthPort 5 mg/100 ml oldatos infúzió forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a HealthPort Registration Kft., Budakeszi.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra.

A hivatkozott (referens) készítmény a centralizált eljárásban engedélyezett Aclasta 5 mg oldatos infúzió (Novartis Europharm Limited, United Kingdom) volt.

A készítmény hatóanyaga a zoledronsav.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a referens készítmény javallataival:

- Osteoporosis kezelése
 - olyan postmenopausában lévő nőknél,
 - olyan felnőtt férfiaknál,akiknél fokozott a csonttörések kockázata.
- Hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelése
 - olyan postmenopausában lévő nőknél,
 - olyan felnőtt férfiaknál,akiknél fokozott a csonttörések kockázata.
- A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Zoledronsav HealthPort 5mg/100 ml oldatos infúzió gyógyszerkészítmény zoledronsavat tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti, generikus engedélyezési eljáráshoz kérelmet.

A referens készítmény a 2005-ben centrális eljárás során engedélyezett Aclasta 5 mg oldatos infúzió (Novartis) volt. A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

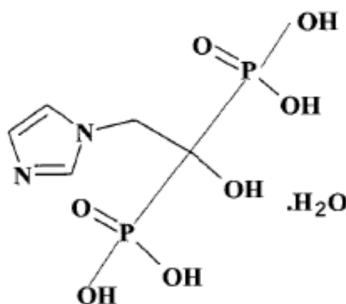
II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): zoledronsav-monohidrát

Kémiai név: [1-Hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etán-1,1-diil] -difoszforsav monohidrát

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér por, nátrium-hidroxidban bőségesen, vízben alig, etanolban és diklórmetánban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfira hajlamos. A gyártók adatokkal igazolták, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártók a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolták, valamint benyújtották a gyártásra vonatkozó szükséges információkat.

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 hatóanyaggyártók saját minőségi követelményeket dolgoztak ki, melyek a következő paramétereket tartalmazzák: leírás, azonosítás, oldhatóság, oldat tisztasága, víztartalom, nehézfémek, rokon vegyületek, foszfát- és foszfit-tartalom, maradék oldószerek, hatóanyag-tartalom, genotoxikus szennyező, mikrobiológiai tisztaság, polimorfia.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók 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 jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották, mindkét hatóanyaggyártó esetében.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: tiszta, színtelen oldat.

Csomagolása: 100 ml oldat 1-es típusú, szilícium-dioxid bevonattal ellátott injekciós üvegbe töltve, 1-es típusú brómbutil-gumidugóval és lepattintható alumínium/propilén kupakkal lezárva, dobozban.

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: manit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

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

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (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 Követelményeknek.

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

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 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Zoledronsav HealthPort 5 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 készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A zoledronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány viszonyának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges.

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

III.2 Farmakológia

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

A biszfoszfonátok 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. Állatkísérletekben a zoledronsav gátolja a csontreszorpciót anélkül, hogy az újraképződést, a mineralizációt vagy a csont mechanikai tulajdonságait károsan befolyásolná.

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 biszfoszfonáthoz hasonló érték.

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

Amely hatóanyag nem deponálódik a csontvázban, patkányok vizeletét vizsgálva a vesén keresztül változatlan formában ürül ki.

A beadott adag kb. 30%-a ürül 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 kockázatbecslést, 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 a zoledronsav farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Zoledronsav HealthPort 5 mg/100 ml oldatos infúzió gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

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

A beadvány már forgalomban lévő referens készítménnyel való egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A zoledronsav-infúzió megkezdését követően a hatóanyag plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett, és az infúzió végére elérte a csúcskoncentrációt. Ezt gyors csökkenés követte, a plazmakoncentráció először a csúcskoncentráció <10%-ára (4 óra múlva), majd <1%-ára (24 óra múlva) esett vissza, majd a csúcskoncentráció 0,1%-át meg nem haladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

Az intravénásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő, $t_{1/2\gamma}$ 146 óra. A hatóanyag a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A korai diszpozíciós fázisokban (α és β , $t_{1/2}$ -értékkel, fent) feltételezhetően a csontokba történő gyors felvételt és a veséken keresztüli gyors kiürülést jelent.

A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. Ez, a csontba történő felvétel minden biszfoszfónát esetén általános, és feltehetőleg a pirofoszfáttal való szerkezeti analógia következménye. Más biszfoszfónátokhoz hasonlóan a zoledronsav csontokban töltött retenciós ideje nagyon hosszú. A teljestest-clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtölegetől. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

IV.2.2 Az egyenértékűség indokolása

A referens gyógyszer az Aclasta 5 mg oldatos infúzió (Novartis Europharm Limited, United Kingdom) volt.

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 a Zoledronsav HealthPort 5mg/100 ml oldatos infúzió esetén.

IV.3 Farmakodinámia

A biszfoszfonátok 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.

A hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be, az egyenértékűség igazolása miatt ilyenre nem is volt szükség.

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 biztonságosságára vonatkozó adatok ismertek, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén elfogadható.

A kérelmezett készítmény gyógyszerészeti szempontból egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

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

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	- károsodott veseműködés, - állkapocs osteonecrosis (ONJ), - akut fázis reakció, - hipokalcémia, - pitvarfibrilláció, - anafilaxia, - intersticiális tüdőbetegség, - gyógyszer-kölcsönhatás az antiangiogén hatású gyógyszerekkel.
Fontos lehetséges kockázatok	- atípusos femurtörések, - szívritmuszavarok, - cerebrovaszkuláris káros hatások, - fokális szegmentális glomeruloszklerózis, - csonttörés gyógyulásának sérülése/károsodása, - az alkalmazási előírásban elfogadott indikációkon kívül, az oszteogenezis imperfekta kezelésére történő alkalmazása, - gyógyszerelési hiba.
Kiányzó információ	- a kaukázusi népcsoporton kívül történő alkalmazása, - termékenység, terhesség és szoptatás, - súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek, - májelégtelenségben szenvedő betegek.

i

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedéseken (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) kívül a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggály (állkapocs oszteonekrózis, ONJ) előfordulásának és súlyosságának minimalizálására kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedés került bevezetésre a forgalomba hozatali engedély feltételeként. Ez a kiegészítő kockázat minimalizáló intézkedés az alábbi:

Betegemlékeztető Kártya az állkapocs csontkárosodásával kapcsolatban, amely:

- felhívja a betegek figyelmét az ONJ kockázatára,
- felhívja a betegek figyelmét arra, hogy milyen óvintézkedéseket kell megtenni a zoledronsav-kezelés megkezdése előtt és a kezelés közben.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Zoledronsav HealthPort 5mg/100 ml oldatos infúzió generikus készítmény, így az emberen végzett klinikai vizsgálatokat nem kell megismételni.

A referens gyógyszer az Aclasta 5 mg oldatos infúzió (Novartis Europharm Limited, United Kingdom) volt.

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

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a zoledronsav generikus készítménye. A kért javallat:

- Osteoporosis kezelése
 - olyan postmenopausában lévő nőknél,
 - olyan felnőtt férfiaknál,akiknél fokozott a csonttörések kockázata.
- Hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelése
 - olyan postmenopausában lévő nőknél,
 - olyan felnőtt férfiaknál,akiknél fokozott a csonttörések kockázata.
- A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A beadványban hivatkozott (referens) gyógyszer az Aclasta 5 mg oldatos infúzió (Novartis Europharm Limited, United Kingdom) volt. A Zoledronsav HealthPort 5 mg/100 ml oldatos infúzió ezzel való egyenértékűségét a kérelmező a vonatkozó EMA-útmutató szerint indokolta. Ezen kívül megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a zoledronsav nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

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

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

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

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