



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:

Ossica CalciplusD **oldatos injekció és filmtabletta**

(ibandronsav, D₃-vitamin, kalcium)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.

Kelt: 2017. március 7.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	12
I. Bevezetés	13
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	14
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Kalcium-karbonát	14
II.2.2 Poralakú kolekalciferol-koncentrátum	15
II.2.3 Nátrium-ibandronát-monohidrát	15
II.3 Gyógyszerkészítmény	
II.3.1 Calcium Extra-D filmtabletta	17
II.3.2 Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.....	19
II.3.3 Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta (összecsomagolt készítmény).....	20
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	20
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	21
III.2 Farmakológia	21
III.3 Farmakokinetika	21
III.4 Toxikológia	21
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	21
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	21
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	23
IV.2 Farmakokinetika	23
IV.3 Farmakodinámia	24
IV.4 Klinikai hatásosság.....	25
IV.5 Klinikai biztonságosság	25
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	25
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	25
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	26
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	26
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	27
V.2 Osztályozás.....	27
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	27
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 Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A készítmény hatóanyagai az ibandronsav, a D₃-vitamin és kalcium. A gyógyszerkészítmény az Ossica® 3 mg/3 ml oldatos injekció és CalciviD® Extra-D 800 NE és 600 mg filmtabletta összecsomagolása (kombipack).

Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció:

A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy előretöltött fecskendő 3 mg ibandronsavat tartalmaz 3 ml oldatban (3,375 mg nátrium-ibandronát-monohidrát formájában). 1 ml oldatos injekció 1 mg ibandronsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, tömény ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát és injekcióhoz való víz. Nátrium-hidroxid és hígított sósav a kémhatás (a pH) beállítására.

Az Ossica oldatos injekció előretöltött fecskendőben színtelen, tiszta, idegen szennyeződéstől gyakorlatilag mentes oldat, pH 3,5 – 4,5.

Mindegyik előretöltött fecskendő 3 ml oldatot tartalmaz.

CalciviD Extra-D filmtabletta:

A CalciviD Extra-D készítmény hatóanyaga a D₃-vitamin (más néven kolekalciferol) és a kalcium. Minden egyes filmtabletta 20 µg (800 NE) kolekalciferolt tartalmaz és 600 mg kalciumot, kalcium-karbonát formájában.

Egyéb összetevők: kopovidon, mikrokristályos cellulóz (E460), kroszpovidon, magnézium-sztearát (E572), hidrogénezett szójababolaj, szacharóz, zselatin, kukoricakeményítő, all-rac- α -tokoferol (E307), szilícium-dioxid (E551) a tablettamagban és hipromellóz (E464), talkum (E553b), makrogol 400, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) a filmbevonatban.

A CalciviD Extra-D filmtabletta világos narancsszínű, ovális alakú, egyik oldalán bemetszéssel.

A tablettán lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza. A törési felülete fehér színű.

A kombinált csomagolás 1 db Ossica oldatos injekciót előretöltött fecskendőben, 1 db injekciós tűt és 6x14 db CalciviD Extra-D filmtablettát színtelen, átlátszó PVC/Alumínium buborékcsoomagolásban tartalmaz egy dobozban, betegájékoztatóval.

Az Ossica CalciplusD tehát kétféle gyógyszert tartalmaz közös dobozban: Ossica injekciót (a továbbiakban: Ossica) és CalciviD Extra-D filmtablettákat.

Az Ossica a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszer csoportba tartozik. Hatóanyaga az ibandronsav. A menopauza utáni (a változókori túl) csonttrikulás kezelésére rendelik, mert ilyen esetben a csonttörések fokozott kockázata áll fenn. Az Ossica visszafordíthatja a csontvesztés folyamatát azáltal, hogy megállítja a további csontvesztést és növeli a csonttömeget a legtöbb nő esetében, aki ezt a gyógyszert szedi. A különbséget nem feltétlenül látják vagy érzik. Az Ossica csökkentheti a csonttörés valószínűségét. Ezt a csökkenést azonban csak a csigolyatöréseknél mutatták ki, a csípőtöréseknél nem.

A CalciviD Extra-D kalciumot és D₃-vitamint (más néven kolekalciferolt) tartalmaz. Alkalmazása ajánlott a csontképzéshez és a normális csontanyagcseréhez nélkülözhetetlen kalcium- és D₃-vitamin hiányának megelőzésére és kezelésére, valamint a csontállomány csökkenésének (csonttrikulás) kiegészítő kezelésére.

Hogyan hat az Ossica CalciplusD?

A kezelőorvosa akkor rendeli az Ossica CalciplusD-t, amikor a betegnek az Ossica injekciót és a CalciviD Extra-D filmtablettát is szednie kell, hogy kezelje a csonttrikulásnak nevezett betegséget. Az Ossica CalciplusD csökkenti a csonttörések valószínűségét.

A kezelés optimális időtartamát nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét a kezelőorvos rendszeres időközönként újraértékeli, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után.

Mi a csonttrikulás?

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

Hogyan kezelhető a csonttrikulás?

Az Ossica CalciplusD alkalmazása mellett orvosa javasolhatja a betegek néhány életmódbeli változtatást is, állapotának javítása érdekében:

A dohányzásról való leszokás: a dohányzás nagy valószínűséggel növeli az elvesztett csont mennyiségét, ennél fogva a csonttörések kockázatát.

Testmozgás

Az izmokhoz hasonlóan, a csontok szilárdságának és egészségének megőrzéséhez is szükséges a testmozgás (pl. séta). A kezelőorvos javasolja a betegnek a neki megfelelő testmozgást.

Kiegyensúlyozott étrend

Az orvos tanácsokat adhat a betegnek étrendjére

vonatkozóan,

Tudnivalók az Ossica CalciplusD alkalmazásáról

Nem kaphat Ossica-t

- aki allergiás a hatóanyagokra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek kezelőorvosa azt mondta, hogy pillanatnyilag alacsony a vérében a kalciumszint.

Nem szedheti a CalciviD Extra-D filmtablettát

- aki vesekövességben szenved, vagy veseszövetében kalcium lerakódást állapítottak meg,
- aki súlyos vesekárosodásban, vagy veseelégtelenségben szenved,
- akinek vérében emelkedett a D-vitamin szint,
- akinek vizeletében vagy vérében hosszú ideje emelkedett a kalciumszint, vagy olyan betegségben szenved, amely ezt okozhatja (például rosszindulatú megbetegedés, ami a csontjait érintheti)
- akinek szója- vagy földimogyoró allergiája van, ugyanis a CalciviD Extra-D filmtabletta szójaolajat tartalmaz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A kezelés megkezdése előtt

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be nagyon ritkán csonttritkulás miatt Ossica-t kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet. Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében a betegnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

A beteg – mielőtt Ossica-kezelést kapna –, 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.

Kezelőorvosa arra kérheti a beteget, hogy az Ossica-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg a kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Aki fogászati kezelés

alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Ossica-val kezelik.

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

A CalciviD Extra-D filmtabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek jelenleg vagy valaha veseproblémái, veseelégtelensége volt, vagy dialízisre volt szüksége, vagy bármilyen más olyan betegsége van, mely a veseműködést befolyásolhatja,
- akinek bármilyen ásványi-anyagcsere zavara van (pl. D-vitamin hiány), szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét,
- aki hajlamos vesekőképződésre,
- aki sarcoidosisban szenved (ismeretlen eredetű gyulladásal járó megbetegedés, amire jellemző a test különböző helyein megjelenő csomók),
- akinek bármilyen típusú allergiája van.

A kezelés alatt

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek. Aki a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert: légszomj vagy nehézlégzés, szorító érzés a torokban, a nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger vagy hányás.

Keresse fel orvosát, aki bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalmat érez, mert ez a combcsonttörés korai tünete lehet.

Úgynevezett tej-alkáli szindróma (vagy Burnett szindróma) jelentkezhet felszívódó alkálisókkal (pl. bikarbonáttal) történő magas kalciumbevitel esetén. (Lásd a „Mit tegyen, aki az előírtnál több CalciviD Extra-D-t vett be” fejezetet is.)

Mivel a kalciumbevitel a táplálkozási szokásoktól nagymértékben függ, táplálkozási szokásainak jelentős megváltozása esetén a beteg tájékoztassa kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A CalciviD Extra-D filmtablettát gyermekek és serdülőkorúak nem szedhetik. Az Ossica sem adható gyermekeknek és serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és az Ossica CalciplusD

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha egyidejűleg kalcium-pótló készítményeket, savkötőket, vagy más, szájon át szedett gyógyszer szed, valószínű, hogy azok befolyásolják a CalciviD Extra-D filmtabletta hatóanyagainak felszívódását.

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- tiazid-típusú vizelethajtó gyógyszert,
 - szisztémásan (szájon át vagy injekcióban) adott ún. kortikoszteroidot (gyulladás-csökkentő gyógyszer),
 - ún. szívglikozidot (szívelégtelenség kezelésére)
- szed.

A készítménnyel való kezelés alatt más biszfoszfonát-tartalmú vagy kalcium- és D-vitamin-tartalmú készítmények alkalmazása a túlادagolás veszélye miatt kerülendő.

Ioncserélő gyanták, mint pl. kolesztiramin, vagy hashajtók, mint a paraffinolaj, csökkentik a D-vitamin felszívódását.

A kalcium-karbonát befolyásolhatja az egyidejűleg szedett tetraciklin és kinolon antibiotikum tartalmú gyógyszerek felszívódását. Ezért a tetraciklin és kinolon antibiotikum tartalmú készítményt legalább 2 órával a CalciviD Extra-D filmtabletta bevétele előtt, vagy 4-6 órával a CalciviD Extra-D bevétele után kell bevenni.

A CalciviD Extra-D és a nátrium-fluorid egyidejű adása esetén a nátrium-fluoridot legalább 3 órával a CalciviD Extra-D bevétele előtt kell alkalmazni.

Rifampicin (tuberkulózis elleni gyógyszer), fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer) és barbiturátok (epilepszia kezelésére és altatóként használt gyógyszerek) csökkentik a CalciviD Extra-D hatását.

A citotoxikus aktinomicin és a gombaellenes imidazol-származékok csökkentik a CalciviD Extra-D hatását.

Estramustin (kemoterápiában használt gyógyszer), pajzsmirigy hormonok, vasat, cinket, stronciumot tartalmazó gyógyszerek csökkenthetik a CalciviD Extra-D felszívódását. Legalább két óra szükséges ezek és a CalciviD Extra-D bevétele között.

A CalciviD Extra-D filmtabletta egyidejű bevétele étellel és itallal

Oxálsav (spenót, rebarbara), fitinsav (gabonafélék) gátolhatják a kalcium felszívódását, mivel a kalciumionnal oldhatatlan vegyületeket képeznek. Nagy mennyiségben oxálsavat, fitinsavat tartalmazó ételek fogyasztása és a CalciviD Extra-D bevétele között legalább két órának el kell telnie.

Terhesség és szoptatás

Az Ossica CalciplusD-vel történő kezelés kizárólag a változókoron túli nőknél alkalmazható, és nem szabad olyan nőknek adni, akik még teherbe eshetnek.

Nem kaphat Ossica CalciplusD- kezelést, ha terhes vagy szoptat.

A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A beteg vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel az Ossica CalciplusD várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A CalciviD Extra-D hidrogénezett szójababolajat és szacharózt tartalmaz

Aki Ön szójára vagy földimogyoróra allergiás, ne szedje a készítményt. Akit kezelőorvosa korábban tájékoztatott arról, hogy fokozottan érzékeny bizonyos cukrokra, a készítmény szedése előtt kérje ki orvosa véleményét.

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

Hogyan kell alkalmazni az Ossica CalciplusD-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Aki nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Hogyan fogják beadni az Ossica injekciót?

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

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

Az oldatos injekció kizárólag vénába adható be.

Hogyan kell szedni a CalciviD Extra-D-t?

A CalciviD Extra-D ajánlott adagja naponta egy filmtabletta.

A CalciviD Extra-D-t célszerű étkezést követően egy-másfél órán belül, egy pohárnyi vízzel, gyümölcslével egészben bevenni. A CalciviD Extra-D szükség esetén kettétörhető. A tablettán lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére szolgál, amennyiben nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni.

Mi történik azzal, aki az előírtnál több Ossica-t kapott?

Vérében csökkenhet a kalcium-, a foszfor- vagy a magnézium szintje. Ezen elváltozások ellensúlyozására kezelőorvosa adhat a betegnek egy olyan injekciót, ami ezeket az ásványi anyagokat tartalmazza.

Mit tegyen, aki az előírtnál több CalciviD Extra-D-t vett be?

Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával! A javasoltnál nagyobb adagok bevétele kalcium- és D-vitamin túladagolást idézhet elő. A kalcium túladagolás tünetei: étvágytalanság, szomjúság, hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom, izomgyengeség, fáradtság, zavartság, fokozott folyadékfogyasztás és vizeletürítés, csontfájdalom, mészslerakódás a vesékben, súlyos esetekben szívritmus zavar.

Úgynevezett tej-alkáli szindróma (vagy Burnett szindróma) jelentkezhet felszívódó alkálisókkal (pl. bikarbonáttal) történő magas kalciumbevitel esetén. A tünetek a gyakori vizeleti inger, folyamatos fejfájás, étvágytalanság, hányinger, vagy hányás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hypercalcaemia (a vér kalcium szintjének megemelkedése), alkalosis és vesekárosodás.

A fenti tünetek jelentkezése esetén a CalciviD Extra-D szedését abba kell hagyni és orvoshoz kell fordulni.

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

Amint lehet, keresse fel orvosát, hogy a kimaradt injekciót mielőbb megkaphassa. Ezután térjen vissza a 3 havonta történő adagolásra úgy, hogy a három hónapot az utolsó beadott injekciótól számítsa.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a CalciviD Extra-D-t?

A következő adagolási időpontban ne vegyen be dupla adagot, mert ezzel már nem pótolja a kiesett mennyiséget, viszont a túladagolás veszélyének tenné ki magát. Folytassa a kezelést az előírtak szerint.

Abbahagyható-e idő előtt az Ossica CalciplusD alkalmazása?

Ahhoz, hogy a kezelés minél hatásosabb legyen, fontos, hogy a beteg az injekciót minden harmadik hónapban megkapja, mindaddig, amíg orvosa szükségesnek tartja. Az Ossica csak addig kezeli a csonttritkulást, amíg folyamatosan tart a kezelés, még ha a beteg nem is fogja látni vagy érezni a különbséget. 5 évig tartó Ossica-kezelés után egyeztetni kell a kezelőorvossal, hogy kell-e tovább alkalmazni az Ossica-t.

Lehetséges mellékhatások

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

Az Ossica injekció alkalmazása mellett a következő mellékhatások léphetnek fel

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszkete és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár,

- tartós szemfájdalom és szemgyulladás (ha elhúzódik),
- új keletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet):

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek,
- súlyos, esetenként életveszélyes allergiás reakció,
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások,
- fül-fájdalom, a fül váladékozása és/vagy fülfertőzés. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek. Ha ezek a tünetek jelentkeznek Önnél, feltétlenül beszéljen kezelőorvosával!

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érint):

- fejfájás,
- gyomor-fájdalom (pl. gyomorhurut) vagy hasfájás, emésztési zavar, hányinger, hasmenés (laza széklet) vagy székrekedés,
- fáradtságérzet, kimerültség,
- az izmok, az ízületek vagy a hát fájdalma,
- influenzaszerű tünetek (mint a láz, a reszketés és borzongás, a rossz közérzet, a fáradtság, a csontfájdalom és a tompán fájdalmas izmok és ízületek). Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármely mellékhatás kellemetlenné válik, vagy néhány napnál tovább tart.
- kiütés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet):

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet): csalánkiütés.

A CalciplusD Extra-D szedése mellett a következő mellékhatások léphetnek fel

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet):

- megnövekedett kalciumszint a vérben (hiperkalcémia), amelynek tünetei: hányinger, hányás, étvágytalanság, székrekedés gyomor-fájdalom, csontfájdalom, fokozott szomjúság, gyakori vizeletürítés, izomgyengeség, álmoság és zavartság,
- emelkedett kalciumszint a vizeletben (hiperkalkúria).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet):

- székrekedés, felfúvódás, hasi fájdalom, hasmenés,
- hányinger,
- viszketés, bőrkkiütés, csalánkiütés.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet): tej-alkáli szindróma általában túl-
adagoláskor észlelhető.

Hogyan kell az Ossica CalciplusD-t tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on, a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti
csomagolásban tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. október 24-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 irányelvnek 10a. cikk és I. melléklet II. rész 1. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendeletben 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 Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (11) bekezdése alapján („jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló” beadvány) került kiadásra. Ilyen esetben szakirodalmon alapuló nem-klinikai és klinikai összefoglaló, valamint a hivatkozott közlemények benyújtása az előírt követelmény. A beadvány a fenti kritériumoknak megfelel.

A készítmény hatóanyaga nátrium-ibandronát, kalcium-karbonát és kolekalciferol.

A kérelmező két – Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező – gyógyszert, az Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben (Richter Gedeon Nyrt.) és a Calcivid Extra-D filmtabletta (800 NE kolekalciferol és 600 mg kalcium; Béres Gyógyszergyár Zrt.) készítményeket csomagolja össze.

Az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta az osteoporosis olyan eseteinek kezelésére ajánlott, amikor az Ossica javallata fennáll és a beteg napi kalcium- és D-vitamin felvétele nem elégséges, és a kalcium és D-vitamin pótlására Calcivid Extra-D naponta történő adása szükséges.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta termék már forgalomba hozott két készítmény összecsomagolása, a nátrium-ibandronát hatóanyagot tartalmazó Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terméké (Richter Gedeon Nyrt.), illetve a kalcium-karbonátot és poralakú kolekalciferol koncentrátumot tartalmazó Calcivid Extra-D filmtablettáé (Béres Gyógyszergyár Zrt.).

A kérelem alapja a jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

II.2 Hatóanyagok

Calcivid Extra-D filmtabletta

II.2.1 Kalcium-karbonát

A kalcium-karbonát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): calcium carbonate

Kémiai név: kalcium-karbonát.

A kalcium-karbonát fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást.

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

II.2.2 Poralakú kolekalciferol-koncentrátum

A poralakú kolekalciferol-koncentrátum hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): poralakú kolekalciferol-koncentrátum

A poralakú kolekalciferol-koncentrátum csaknem fehér vagy sárgás apró szemcsékből áll, mely grammonként 100 000 NE kolekalciferolt, segédanyagként pedig kukorica-keményítőt, szacharózt, all-rac- α -tokoferolt, zselatint és hidrogénezett szójababolajat tartalmaz.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az EMA Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A poralakú kolekalciferol-koncentrátum gyártásához alapanyagként felhasznált kolekalciferol gyártására vonatkozó adatokat az EDQM CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra.

A hatóanyag (poralakú kolekalciferol-koncentrátum) minőségi követelményei megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá követelményeket tartalmaz mikrobiológiai tisztaságra és részecskeméretre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

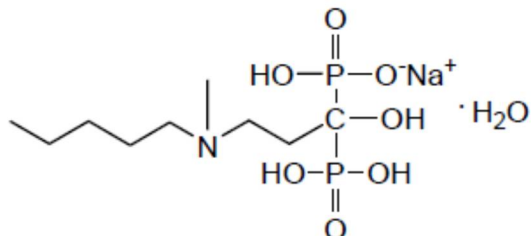
II.2.3 Nátrium-ibandronát-monohidrát

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 nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): nátrium-ibandronát

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

Szerkezet:



A nátrium-ibandronát fehér vagy csaknem fehér por. Vízen bőségesen, metanolban, dimetilformamidban, etanolban, acetonitrilben, izopropanolban, diklórmétánban és acetoneban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfia 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 érvényes CHMP-útmutatóknak.

A hatóanyag nem hivatalos a Ph. Eur.-ban, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: részecskeméret, polimorfia, azonosítás, hatóanyag-tartalom, szárítási veszteség, nehézfémek, rokonvegyületek, oldószermaradékok, katalizátormaradék, mikrobiológiai szennyezők és bakteriális endotoxinok.

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

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

II.3.1 Calcivid Extra-D filmtabletta

A készítmény külleme: világos narancsszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán bemetszéssel. Törési felülete fehér színű. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

Csomagolása: filmtabletták átlátszó, színtelen PVC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés megfelelően dokumentált. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, kroszpovidon (A típus), kopovidon (K érték:25,2-30,8) és mikrokristályos cellulóz. A filmbevonat Sepifilm 4558 orange, sárga vas-oxidot (E 172), vörös vas-oxidot (E 172), hipromellózt (15 mPas), titán-dioxidot (E 171), makrogolt (400) és talkumot tartalmaz.

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.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének 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 készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

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 2 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében eredeti csomagolásban.

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

II.3.2 Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A készítmény külleme: tiszta, színtelen oldat, gyakorlatilag idegen szennyeződéstől mentes, pH 3.5 – 4.5.

Csomagolása: 3 ml töltettérfogatú oldat 5 ml-es előretöltött, színtelen (I-es típusú) üveg-fecskendőbe töltve, mely egyik oldalán szürke, gumi védőkupakkal, másik oldalán szürke, teflonnal és szilikonnal bevont brómbutil-gumidugattyúval van lezárva. A fecskendőhöz tartozik egy PS tolórúd.

A gyógyszerészeti fejlesztés 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 következő segédanyagokat tartalmazza: nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, 10%-os nátrium-hidroxid oldat és hígított sósav.

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 GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma- cikkelyének 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 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 éves lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. Az eredeti csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

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

II.3.3 Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta (összecsomagolt készítmény)

Az összecsomagolt készítmény közös dobozban tartalmaz 1 db Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekciót előretöltött fecskendőben injekciós tűvel, és CalciviD Extra-D filmtablettákat szintelen, átlátszó PVC//Al buboréksomagolásban.

A készítmény lejárati ideje 2 év, legfeljebb 25°C-on, a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban történő tárolás esetén.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az ibandronsav, a kalcium-karbonát és a kolekalciferol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok 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 nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfónatok közé tartozó biszfoszfónát, szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja az osteoclast aktivitást anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Nem befolyásolja az osteoclast-felépülést. Az ibandronsav progresszíven növeli a csonttömeget, és csökkenti a törések incidenciáját azáltal, hogy a menopausa előtti szintre csökkenti a fokozott csont-turnover-t postmenopausás nőkön. A D-vitamin növeli a kalcium intestinalis felszívódását, fokozza a vesében a kalcium visszaszívódását és a csontképződést, valamint csökkenti a parathormon (PTH) szintjét.

III.3 Farmakokinetika

Az ibandronsav orális adás után gyorsan felszívódik a felső gastrointestinalis szakaszból. A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz. Plazmaproteinekhez való kötődése magas. Sem állatban, sem emberben nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik. Főként a vesén keresztül ürül.

A szájon át bevitt kalcium mintegy 30%-a szívódik fel a tápcsatornából. A szervezet kalcium-tartalmának 99%-a a csontok és a fogak ásványi anyagokból felépülő részében található. A fennmaradó 1% az intra- és az extracelluláris térben fordul elő. A kalcium a vizelettel, a széklettel és a verejtékkel ürül ki.

A zsíroldékony D₃-vitamin a vékonybélből az epesavak jelenléte mellett szívódik fel a micellumok segítségével, majd nyirokkeringés útján jut el a véráramba. A kolekalciferol és metabolitjai a vérben egy specifikus globulinhoz kötődve keringenek. A kolekalciferolt a máj hidroxilálja aktív 25-hidroxi-kolekalciferollá, ami a vesében 1,25-dihidroxi-kolekalciferollá alakul. Az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol metabolit felelős a kalciumfelszívódás növekedéséért. A nem-metabolizálódott D-vitamin a zsír- és izomszövetben raktározódik. Az elimináció lassú.

III. 4 Toxikológia

A hatóanyagokkal új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal. A dokumentáció az irodalmi adatok összefoglalóját tartalmazza.

Ibandronsav

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

Karcinogén hatást nem figyelték meg. A genotoxicitást vizsgáló tesztek nem igazoltak genotoxikus hatást az ibandronsavval kapcsolatosan.

Reproduktív toxicitás: specifikus vizsgálatokat a 3 hónaponkénti alkalmazással kapcsolatosan nem végeztek. Azokban a vizsgálatokban, ahol az ibandronsavat naponta intravénásan adagolták, nem figyelték meg direkt magzati toxikus vagy teratogén hatást patkányon és nyúlra. A testsúlynövekedés mértéke csökkent az F1 utód patkányokon. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. Az ibandronsav egyéb mellékhatásai a reproduktív toxicitási vizsgálatokban patkányon ugyanazok voltak, melyeket a biszfoszfónatokkal, mint gyógyszer-csoporttal figyelték meg. Ezek a következők: beágyazódási helyek csökkent száma, a természetes szülési folyamat zavara (dystocia), a visceralis elváltozások gyakoriságának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma).

CalciD Extra-D

Állatkísérletekben a humán terápiás dózis többszörösének alkalmazásakor teratogén hatást figyelték meg.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr1). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Jól megalapozott gyógyászati felhasználásra hivatkozó beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az ibandronsav, a kalcium-karbonát és a kolekalciferol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Ossica CalciplusD gyógyszer forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Mind az ibandronsav, mind a CalciviD Extra-D hatóanyagainak farmakodinámiája, farmakokinetikája és toxikológiája jól ismert. Új klinikai adatokat a kérelmező nem nyújtott be, és ezek nem is szükségesek, mivel a készítmény a CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 fix kombinációs útmutató szerinti szubsztitúciós indikációval alkalmazható. A klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló minősége elfogadható.

IV.2 Farmakokinetika

Ibandronsav

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

Az ibandronsav plazmakoncentrációja dóziszfüggően emelkedik 0,5 mg - 6 mg intravénás alkalmazása után.

Felszívódás: nem értelmezhető.

Eloszlás: a keringésbe kerülés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csonthoz, vagy kiválasztódik a vizeletbe. Emberen a látszólagos végső megoszlási térfogat legalább 90 l, és a csontot elérő mennyiség a keringő adag kb. 40-50%-a. A humán plazmában a fehérjekötődés kb. 85-87% (in vitro meghatározva, terápiás ibandronsav koncentrációknál), így kicsi a lehetősége a más gyógyszerrel történő kiszorításos kölcsönhatásnak.

Biotranszformáció: sem állaton, sem emberen nem bizonyított, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció: az ibandronsav a keringésből a csontokba szívódik fel (a becslések szerint 40-50% postmenopausás nők esetében), a maradék változatlan formában a vesén keresztül ürül.

A megfigyelt látszólagos felezési idő tartománya széles, a látszólagos terminális felezési idő általában 10-72 óra közé esik. Minthogy a számított értékek nagymértékben függnek a vizsgálat időtartamától, az alkalmazott adagtól és az elemző módszer érzékenységétől, a valódi terminális felezési idő valószínűleg jóval hosszabb, a többi biszfosfonáthoz hasonlóan. A korai plazmaszintek gyorsan csökkennek, és 3, illetve 8 órán belül eléri a csúcscsérték 10%-át intravénás, illetve orális adás után.

Az ibandronsav össz-clearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 - 160 ml/min közé

esnek. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőknél), az össz-clearance kb. 50-60%-áért felelős, és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A különbség, a látszólagos össz- és a vese clearance között, a csontok által történt felvételt tükrözi.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázisos transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

Kalcium

A szájon át bevitt kalcium mintegy 30%-a szívódik fel a tápcsatornából. A szervezet kalcium tartalmának 99%-a a csontok és a fogak ásványi anyagokból felépülő részében található. A fennmaradó 1% az intra- és az extracelluláris térben fordul elő. A vér összes kalcium tartalmának kb. 50%-a az élettani szempontból aktív, ionizált forma, hozzávetőleg 5%-a citráttal, foszfáttal és más anionokkal komplexet képez. A szérumkalcium fennmaradó 45%-a fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötve fordul elő. A kalcium a vizelettel, a széklettel és a verejtékkel ürül ki. A vizelettel történő kiválasztás a glomeruláris filtrációtól és a tubuláris reabszorpciótól függ.

D-vitamin:

A D₃-vitamin a vékonybélből szívódik fel. A kolekalciferol és metabolitjai a vérben egy specifikus globulinhoz kapcsolódva keringenek. A kolekalciferolt a máj hidroxilálja aktív 25-hidroxi-kolekalciferollá, ami a vesében 1,25-hidroxi-kolekalciferollá alakul. Az 1,25-hidroxi-kolekalciferol metabolit felelős a kalciumfelszívódás emelkedéséért. A nem metabolizálódott D-vitamin a zsír- és izomszövetben raktározódik. A D-vitamin a széklettel és a vizelettel ürül.

IV.3 Farmakodinámia

Az ibandronsav farmakodinamikai hatása abban áll, hogy csökkenti a csontreszorpciót. In vivo az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontleboncolást, melyet a gonadális működés megszűnése, a retinoidok, tumorok vagy tumor kivonatok okoznak. Fiatal (gyorsan növekvő) patkányokon az endogén csontreszorpció szintén gátlódik, ami megnövekedett normális csonttömeget eredményez a kezeletlen állatokhoz hasonlítva.

Postmenopausás nők esetében mind a naponta, mind az intermittálva (negyedévente 9-10 hetes gyógyszereszünettel), orálisan, illetve intravénásan adott ibandronsav adagok olyan biokémiai változásokat okoztak, melyek a csontreszorpció dózisfüggő gátlására utaltak.

Az ibandronsav intravénás injekció a kezelés megkezdése után 3-7 napon belül csökkentette az I-es típusú kollagén alfa lánc C-telopeptidjének (CTX) szérumszintjét és 3 hónapon belül csökkentette az oszteokalcinszintet is.

A kezelés megszakítása után a csontreszorpció a terápia előtti fokozott, a postmenopausás osteoporosisra jellemző kóros szintre tér vissza.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az ibandronsav, a kalcium és a D-vitamin együttadása a csontrendszert érintő események megelőzésére – csontot is érintő, előrehaladott daganatos betegek esetében – indokolt, jól megalapozott és hosszú múltra tekint vissza.

Az összecsomagolt készítménnyel saját hatásossági és biztonságossági vizsgálatokat a kérelmező nem végzett. A jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozó beadvány esetén, illetve kombinációra vonatkozóan a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel az 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet által előírt követelményeknek.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a Calcidid Extra-D filmtabletta készítmények biztonságos alkalmazását szakirodalmi és forgalomba hozatal utáni adatok egyaránt alátámasztják.

Az engedélyeztetési eljárás során új vizsgálatot nem nyújtottak be.

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	Anaphylaxia. Akut fázis reakció. Állkapocs-osteonecrosis. Hypercalcaemia és/vagy hypercalciuria, illetve a készítmény alkalmazása hypercalcaemiával és/vagy hypercalcinuriával járó betegségekben és/vagy állapotokban. Nephrolithiasis és nephrocalcinosis. D-vitamin-hypervitaminosis.
Fontos lehetséges kockázatok	Veseműködési zavar. Atípusos combcsonttörések. Interakciók számos különféle készítménnyel (köztük olyanokkal, amelyek a kalcium homeosztázisát és a vesefunkciót befolyásolják). Pitvarfibrilláció.
Hiányzó információ	nincs

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

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin 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 a következő: betegemlékeztető kártya az állkapocs csontkárosodásával kapcsolatban:

- felhívja a betegek figyelmét az ONJ kockázatára.
- felhívja a betegek figyelmét arra, hogy milyen óvintézkedéseket kell megtenni az ibandronsav-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 beadvány a hatóanyagok jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. Mind az Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, mind a Calcivid Extra-D filmtabletta farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta kizárólag szubsztitúciós terápiaként alkalmazható, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

Az elfogadott alkalmazási előírás megfelel a monokomponensű készítmények releváns pontjainak.

Klinikai szempontból az Ossica CalciplusD gyógyszer forgalomba hozatali engedélye nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány két, forgalomban lévő készítmény, az Ossica 3 mg/3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, valamint a Calcivid Extra-D filmtabletta összecsomagolásával létrehozott új gyógyszer. Hatóanyagai a nátrium-ibandronát, a kalcium-karbonát és a kolekalciferol (D₃-vitamin).

Az összecsomagolás racionalitását a kérelmező megfelelően indokolta.

Az Ossica CalciplusD oldatos injekció és filmtabletta az osteoporosis olyan eseteinek kezelésére ajánlott, amikor az Ossica javallata fennáll és a beteg napi kalcium- és D-vitamin felvétele nem elégséges, és a kalcium és D-vitamin pótlására Calcivid Extra-D naponta történő adása szükséges.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

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: