

Gyógyszerészeti és
Egészségügyi Minőség- és
Szervezethezáltesi Intézet
Országos Gyógyszerészeti In-
tézeti
Főigazgatóság
Budapest



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Digoxin SOPHARMA

0,25 mg/ml

oldatos injekció

(digoxin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: SOPHARMA AD

Kelt: 2014. május 27.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	14
IV.2.2 Bioegyenértékűség	14
IV.3 Farmakodinámia	14
IV.4 Klinikai hatásosság	15
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 Kockázatkezelési terv	16
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	20
Osztályozás	20
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

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció 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 SOPHARMA AD.

A készítmény hatóanyaga a digoxin. 2 ml oldat 0,5 mg (500 mikrogramm) digoxint tartalmaz ampullánként.

Egyéb összetevők: etanol, propilén-glikol, citromsav-monohidrát, nátrium-foszfát-dihidrát, injekcióhoz való víz.

Tiszta, színtelen, részecskéktől mentes oldat színtelen, 2 ml-es üvegampullákban, az ampulla kinyitási helyénél színes pont jelzéssel ellátva. Az ampullák buboréksomagolásban (anyaga: PVC fólia) és dobozban kerülnek forgalomba.

A digoxin a digitálisz-glikozidokként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Pozitív hatást fejt ki a szív néhány fő funkciójára: lassítja a szívverést és ezzel egyidejűleg növeli a szívizom-összehúzódások erősségét. Ezt a gyógyszert szívelégtelenség, illetve bizonyos ritmuszavarok kezelésére alkalmazzák.

Tudnivalók a Digoxin SOPHARMA oldatos injekció alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Digoxin SOPHARMA oldatos injekció

- olyan betegnél, aki allergiás a digoxinra, más digitálisz glikozidokra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- digitálisz túladagolás vagy annak gyanúja esetén;
- akinél az alábbi szívproblémák bármelyike áll fenn:
 - másodfokú vagy időszakos komplett szívblokk (lassú vagy szabálytalan szívverés),
 - szívritmuszavarok (az ún. szupraventrikuláris szívritmuszavarok bizonyos fajtái, kamrai eredetű szapora szívverés vagy ún. fibrilláció),
 - elzáródással járó bal kamrafal-megvastagodás (szívbetegség, amely megvastagodott kamraizomzattal jár, valamint olyan tünetekkel, mint fizikai megterhelést követően fellépő légszomj, szédülés és eszméletvesztés).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Digoxin SOPHARMA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- aki sovány,
- aki súlyos szívbetegségben szenved, mint pl. szívburokgyulladás, amiloidózis (különféle

fehérjék lerakódása a szervezet sejtjeiben), a közelmúltban lezajlott szívroham (szívinfarktus), jobbszívfél-elégtelenség (súlyos tüdőbetegség következménye), szívritmuszavar,

- akinek pajzsmirigy-túlműködése vagy alulműködése van,
- akinek emésztési problémái vannak,
- akinek veseelégtelensége vagy súlyos májelégtelensége van,
- akinek B-vitamin hiányból fakadó szívbetegsége (ún. beri-beri betegség) van,
- akinek alacsony a vér kálium-vagy magnéziumszintje, vagy magas a vér kalciumszintje,
- akinél úgy nevezett elektromos kardioverziót terveznek (ez egy kezelés, melynek célja, hogy visszaállítsa a normál szív működést).

Ugyanis a kezelőorvosa ezek figyelembe vételével fogja meghatározni és beállítani a digoxin szükséges adagját.

Amíg a beteg digoxin-kezelés alatt áll, kezelőorvosa időről-időre laborvizsgálatokat írhat elő, hogy meghatározzák az elektrolitok (nátrium, kálium, kalcium) szintjét a vérben és a vesefunkciót jelző paramétereket (szérum kreatinin szint). Az értékek változása esetén kezelőorvosa módosíthatja a digoxin adagját.

Egyéb gyógyszerek és a Digoxin SOPHARMA oldatos injekció

Tájékoztassa kezelőorvosát, akit az elmúlt két hétben digoxinnal vagy digitoxinnal kezeltek. Orvosa ennek függvényében módosíthatja az adagját.

A digoxin hatása jelentősen módosulhat, ha olyan gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek módosítják a szintjét a vérben. Ilyen gyógyszerek pl.:

- vízhajtók, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét,
- lítium (depresszió kezelésére),
- kortikoszteroidok (allergiás vagy gyulladásos betegségek kezelésére, mint az asztma vagy ízületi fájdalmak vagy ízületi gyulladás) és penicillamin (ízületi gyulladás kezelésére),
- bélbetegségek, mint pl. a gyomorégés (égő érzés a nyelőcsőben) és fekélyek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mint pl. karbenoxolon, savkötők, propantelin, szulfaszalazin),
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, mint például indometacin,
- szívbetegségek, magas vérnyomás vagy keringési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. kaptopril, verapamil, nifedipin, amiodaron, flekainid, kinidin, karvedilol, propafenon, adrenalin, felodipin, diltiazem),
- néhány antibiotikum (mint pl. tetraciklin, gentamicin, klaritromicin, neomicin, rifampicin, trimetoprim, eritromicin),
- hashajtók (székrekedésre, pl. kaolin/pektin) és difenoxilát (hasmenés kezelésére), valamint metoklopramid (hányinger, hányás kezelésére),
- citosztatikumok (rosszindulatú daganatok kezelésére),
- fenitoin (görcsök, súlyos idegi fájdalmak kezelésére),
- izomlazító gyógyszerek pl. szuxametónium,
- szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek pl. alprazolam,
- baktériumok vagy gomba okozta betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek pl. itraconazol,
- malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek pl. kinin,

- magas koleszterinszint kezelésére (atorvasztatin) és vérzsír csökkentésére (kolesztiramin) használt gyógyszerek,
- immunreakció elnyomására alkalmazandó gyógyszerek pl. ciklosporin,
- veseelégtelenség esetén alkalmazott gyógyszerek pl. epoprosztenol,
- asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerek pl. szalbutamol,
- kalcium, különösen gyors intravénás alkalmazás esetén
- vércukorszint-csökkentő gyógyszerek (antidiabetikumok) pl. akarbóz

A közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítmények nem alkalmazhatók egyidejűleg ezzel a gyógyszerrel. Aki már szed orbáncfű-tartalmú készítményt, beszéljen orvosával, mielőtt abbahagyja annak szedését.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis terhesség alatt a digoxin csak akkor alkalmazandó, ha a kezelőorvos megítélése alapján az anya számára nyújtott előny meghaladja a magzat szempontjából fennálló potenciális kockázatot.

Szoptató anyáknak a digoxin alkalmazása nem ellenjavallt, de körültekintően kell alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A digoxin-kezelés alatt a beteg álmoságot, szédülést és homályos látást tapasztalhat, ilyenkor nem vezethet gépjárműveket és nem kezelhet gépeket.

A Digoxin SOPHARMA etanolt tartalmaz

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció 10 térfogatszázalék etanolt tartalmaz, azaz ampullánként 168 mg-ot, amely ampullánként 4 ml sörrel vagy 1,67 ml borral egyenértékű. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén a készítmény alkalmazása megfontolandó.

A Digoxin SOPHARMA propilénlikolt tartalmaz, és hasonló tüneteket okozhat, mint az alkohol (amennyiben az adag meghaladja a testtömeg-kilogrammonkénti 400 mg-ot felnőttek és 200 mg-ot gyermekek esetében).

A Digoxin SOPHARMA adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében nátrium-mentesnek tekinthető.

Hogyan kell alkalmazni a Digoxin SOPHARMA oldatos injekciót

A Digoxin SOPHARMA oldatos injekciót képzett egészségügyi szakember lassú intravénás infúzióval adja be. Az izomba adott injekció nagyon fájdalmas lehet és fennáll az izomelhalás

kockázata, ezért ez nem javasolt. A kezelőorvos fogja meghatározni a digoxin adagját a beteg egészségügyi állapota, az életkora, a testtömege, a veseműködése, az egyidejűleg fennálló betegségek és az egyidejűleg szedett gyógyszerei alapján.

Mi történik, ha kimarad egy adag vagy a beteg az előírtnál több Digoxin SOPHARMA oldatos injekciót kapott

Ezt a gyógyszert orvosi felügyelet mellett injekcióként adják be, így valószínűtlen, hogy kimaradjon egy adag, vagy a beteg az előírtnál nagyobb adagot kapjon. Amennyiben kétségei vannak, kérdezze meg kezelőorvosát.

A túladagolás a következő tünetekben nyilvánulhat meg: émelygés, hányás, szédülés. Súlyos esetekben szívritmuszavarokat és az EKG egyéb megváltozását is megfigyelték. Ilyen tünetek esetén a digoxin alkalmazásának felfüggesztése mellett sürgős kórházi kezelésre van szükség.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Digoxin SOPHARMA oldatos injekció is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint egyet érinthet):

- központi idegrendszeri zavarok, szédülés,
- látászavarok (homályos látás, illetve a sárgalátás nevű szintévesztés),
- szívritmuszavarok, EKG elváltozások,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- csalánkiütés vagy skarlát típusú bőrkiütések (az ún. eozinofil fehérvérsejtek számának növekedésével együtt).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet): depresszió.

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

- a vérlemezék mennyiségének csökkenése,
- kóros étvágytalanság (anorexia),
- a valóság kóros érzékelése (pszichózis), közönyösség (apátia), zavartság,
- fejfájás,
- súlyosabb szívritmuszavarok,
- a belek vérellátásának zavara, bélelhalás,
- mellnövekedés férfiakban (hosszú idejű alkalmazás mellett),
- fáradtság, rosszullet, gyengeség.

Hogyan kell a Digoxin SOPHARMA oldatos injekciót tárolni

Az eredeti csomagolásban, legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. május 9-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció 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 SOPHARMA AD, Bulgária.

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

A készítmény hatóanyaga a digoxin.

Mivel a Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció, megegyezően a referensként megjelölt gyógyszerrel (Lanoxin 0,50 mg/2 ml solution injectable) 0,25 mg/ml digoxint tartalmazó parenterálisan alkalmazandó vizes oldat, bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzésére nem volt szükség.

Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció javallatai:

- krónikus szívelégtelenség, ahol a szisztolés dysfunctio a domináns probléma. Kedvező terápiás hatása a kamratágulattal rendelkező betegeknél a legnagyobb,
- a digoxin különösen javasolt pitvarfibrillációval járó szívelégtelenség esetén.
- a digoxin javasolt bizonyos supraventricularis arrythmiák, különösen a krónikus pitvarfibrilláció és pitvari flutter esetében

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény digoxint tartalmaz hatóanyagként.

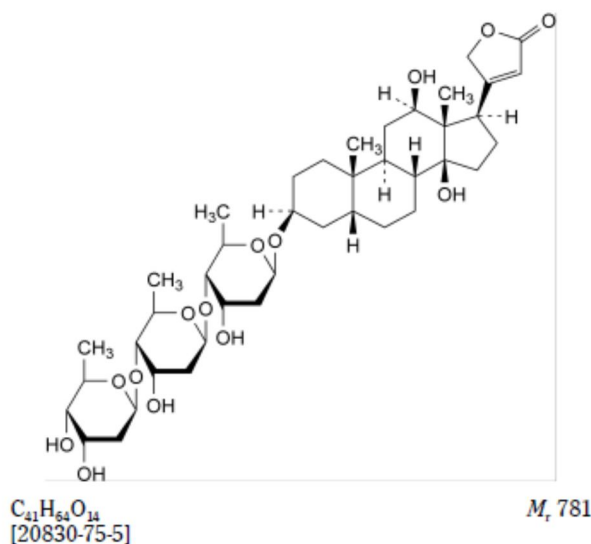
A beadvány jogalapja hivatkozó, generikus. A referens készítmény az először Belgiumban, 1962-ben engedélyezett LANOXIN 0,50 mg/2 ml oldatos injekció (Aspen Pharma Trading Limited, Ireland) volt.

II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): digoxin

Kémiai név: 3β -[(2,6-Didezoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didezoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didezoxi- β -D-ribo-hexopiranozil)oxi]-12 β ,14-dihidroxi-5 β -kard-20(22)-enolid



A digoxin fehér vagy csaknem fehér por, illetve szintelen kristályok; vízben gyakorlatilag nem oldódik; metanol és diklórmetán azonos térfogatarányú elegyében oldódik; etanolban (96%) kevésbé oldódik.

A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz, a megfelelő izomert a fajlagos optikai forgatóképességgel jellemzik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetétele nagyon hasonló, szinte megegyezik a referencia készítmény, valamint a Brit Gyógyszerkönyv digoxin injekcióra vonatkozó cikkelyében leírt összetételhez.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: etanol, propilénglikol, citromsav-monohidrát, nátrium-foszfát-dihidrát, injekcióhoz való víz.

A készítmény steril, pirogénmentes, színtelen oldat injekcióhoz vagy intravénás infúzióhoz.

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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (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 minőségi követelményeknek.

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

Csomagolás: színtelen, I. hidrolitikai osztályú 2 ml-es ampulla, a nyitási helyénél színes ponttal ellátva.

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: „legfeljebb 25 °C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó. Nem fagyasztható.”

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció 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

1930-ban Sydney Smith izolálta a digitáliszt, a gyűszűvirág alkaloidját. A digitálisz pozitív inotróp tulajdonságú, effektíven használható szívelégtelenség és pitvarfibrillatio/flutter kezelésében. Orálisan és parenterálisan alkalmazható.

A digoxin farmakokinetikája, farmakodinámiája, hatékonysága és biztonságossága régóta jól ismert világszerte.

III.2 Farmakológia

A digoxin pozitív inotróp hatású, úgy a normál, mint a csökkent működésű szívizomzatban, ez a hatás a dózisemeléssel egyenes arányban nő. A membránhoz kötött Na-K-ATP-áz enzim inhibitora, egyrészt az ATP lebontását gátolja, másrészt a kálium, kalcium sejtbe áramlását segíti elő, ezek együttese hozza létre a myocardium fokozott contractióját.

A digitálisz hatás megváltoztatja a szívizomsejtek akciós potenciálját is: a nyugalmi potenciál kevésbé lesz negatív, eléri a küszöb potenciált. Fokozódik a depolarizáció, az effektív refrakter periódus rövidül, ezáltal az akciós potenciál időtartama is rövidül (kivéve az AV csomót).

III.3 Farmakokinetika

A digoxin intravénás alkalmazást követően a különböző szövetekben - így a szívben is - kumulálódik, így hatása elsősorban nem a plazma csúskoncentrációtól, hanem a szöveti kumuláció mellett beálló egyensúlyi állapottól (ún. steady-state) függ. A digoxin átjut a vér-agy gáton, valamint a placentán is. 20-25%-a a plazmafehérjékhez kötődik.

A vesén át választódik ki. Az intravénásan adott digoxin 50-70%-ban változatlanul, a többi hányada metabolit formájában ürül ki. A renális kiválasztás a GFR-től függ.

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.

2 ng/ml plazmaszint fölött már toxikus adagról beszélünk, életveszélyes ritmuszavarok fellépésére 3 ng/ml szint fölött lehet számítani.

II.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

II.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a hatóanyag, a digoxin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció szisztolés típusú szívelégtelenség, főként bal kamra táguulattal, illetve szívelégtelenséghez társuló pitvarfibrilláció és krónikus pitvari flutter kezelésére javallt.

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Orálisan és parenteralisan is alkalmazható, parenteralis (iv.) alkalmazásnál a hatás kezdete 5-30 perc közötti, a csúcs hatás 1.5-4 óra között alakul ki.

Terápiás tartománya szűk: 0.5 és 2 ng/ml közötti, de rutin szérum digoxin szint meghatározás nem szükséges, bizonyos betegségeket kivéve: veseelégtelenség, hyperthyroidismus

IV.2.2 Bioegyenértékűség

Az EMA *Guideline on the investigation of bioequivalence* (January, 2010), Appendix II, *Bioequivalence study requirements for different dosage forms*) alapján – miután mind ez a készítmény, mind a referensnek tekintett Lanoxin 0,50 mg/2 ml solution injectable 25 mg/ml digoxint tartalmazó parenterálisan alkalmazandó vizes oldat – bioegyenértékűségi vizsgálatot kérelmezőnek nem kellett végeznie.

IV.3 Farmakodinámia

A digoxin közvetlen hatással fokozza a myocardium kontraktilitását. Ez a hatás alacsonyabb tartományban az adaggal arányos és bizonyos hatások már nagyon kis adaggal is kiválthatóak. Ezek egészséges myocardium esetén is jelentkeznek, de ilyen esetben semmilyen élettani kedvező hatás nincsen. A digoxin elsődleges hatása kifejezetten az adenosin-trifoszfátáz és ez által a nátrium-kálium (Na^+ - K^+) cserélő aktivitás gátlása; a membrán két oldalán megváltozott ioneloszlás hatására nagyobb mennyiségű kalcium áramlik a sejtbe, megnövelve ezzel az excitáció--kontrakció kapcsolása idején rendelkezésre álló kalcium mennyiséget. Ezért a digoxin hatékonysága láthatóan jelentősen megnő, amikor az extracelluláris kálium-koncentráció alacsony, míg a hyperkalaemia éppen ellentétes hatású.

A digoxin alapvetően ugyanezt a gátló hatást fejt ki a Na^+ - K^+ csere mechanizmusra az autonóm idegrendszer sejtjeiben ezzel indirekt szívhatások kiváltására serkentve azokat. Az efferens vagalis ingerek fokozódása a szimpatikus tónus csökkenését és az ingerületvezetés lassulását

eredményei a pitvarokon és az atrioventricularis csomón keresztül. Így a digoxin fő kedvező hatása a kamrai sebesség csökkenése.

Az indirekt cardialis kontraktilitásbeli változások is a módosult autonóm idegrendszeri aktivitás és a direkt vénás stimulációs miatt kialakult vénás compliance változásokra vezethetők vissza. A közvetlen és a közvetett hatás együttesen alakítja ki a teljes keringési válaszreakciót, amely nem minden alany esetében azonos. Bizonyos supraventricular arrhythmiaák jelenlétében az idegrendszer által mediált AV átvezetés lassulása döntő.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél előforduló neurohormonális aktiváció mértéke összefüggésben van a klinikai kép romlásával és a halálozás fokozott kockázatával. A digoxin inotróp hatásaitól függetlenül csökkenti a szimpatikus idegrendszer és a (renin-angiotenzin) rendszer aktivációját és így kedvezően befolyásolja a túlélést. Még nem tisztázott, hogy ezt közvetlen szimpatikus gátló hatásai miatt vagy re-szenzibilizáló baroreflex mechanizmusok útján éri el.

A digoxin intravénás alkalmazási köre a pangásos systolés szívelégtelenség, pitvarfibrilláció/flutter. Egyértelmű ellenjavallata a túlérzékenység és a kamrafibrilláció.

A digoxin terápiás tartománya szűk, de rutinszerűen nem kell szérumban digoxin szintet monitorozni. Monitorozni kell viszont a szérumban elektrolit szinteket és a vesefunkciók paramétereit.

A digoxin parenterális alkalmazása alapvetően akkor indokolt, amikor gyors digitalizálásra van szükség, vagy ha az orális alkalmazás nem megoldható.

A bolus injekcióval ellentétben napjainkban egyértelműen a lassú iv. infúzió alkalmazása javallt – 15-20 perc alatt.

Túladozás esetén EKG monitorozás, a szérumban kálium szint és a szérumban digoxin szint monitorozása ajánlott. A terápia a ritmuszavarok jellegétől függ. Súlyos esetben ajánlott digoxin Fab fragments használata.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtott be a kérelmező. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A digoxin biztonságossága jól ismert, egyértelműen a szűk terápiás tartományú gyógyszerek közé tartozik, 2 ng/ml szérumban koncentráció felett már toxikus hatások várhatók. 3ng/ml felett fellépő toxikus hatások, főleg a kardiális manifesztációk: blokkolt pitvari tachycardia, I, II, III. fokú AV block, A-V dissociatio, asystolia, kamrai extrasystolia, VT, VF.

IV.6 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	
Fontos azonosított kockázatok	• Toxicitás és túlادagolás. • Alkalmazás ventricularis tachycardiában vagy ventricularis fibrillatióban szenvedő betegeknél. • Alkalmazás a szív vezetési zavaraiában szenvedő betegeknél (sinoatrialis zavarok, atrioventricularis blokk, járulékos atrioventricularis ingervezető köteg esetén). • Alkalmazás olyan betegeknél, akik szívglikozid intoxikáció okozta szívritmuszavarban szenvednek. • Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél hypokalaemia, hypoxia, hypomagnesaemia és kifejezett hypercalcaemia áll fenn. • Intestinalis ischaemia és intestinalis necrosis. • Túlérzékenység. • Látászavarok (homályos látás vagy a tárgyak sárga fényben való látása). • Csökkent veseműködés.
Fontos lehetséges kockázatok	• Gyors intravénás beadás (szisztémás vagy koszorúér vazokonstriktió). • Alkalmazás olyan betegeknél, akik fokozott odafigyelést igénylő szívbetegségben szenvednek (ilyen a hypertrophiás obstructív cardiomyopathia; myocardialis infarctus után közvetlenül; konstriktív pericarditis; szív amyloidosis; myocarditis). • Digoxin és kardioverzió. • Alkalmazás egyes nem szív eredetű betegségben szenvedők-nél (pajzsmirigy működési zavara; beri-beri; súlyos légúti betegség esetén). • Kölcsönhatás egyéb gyógyszerkészítményekkel (béta-blokkolók; hypokalaemiát vagy intracelluláris káliumhiányt okozó gyógyszerek; suxametonium; szérum digoxinszintet emelő gyógyszerek; kalcium, különösen gyors intravénás beadáskor; ACE-gátlók; kalcium-csatorna blokkolók). • Alkalmazás terhesség alatt. • Intramuszkuláris alkalmazás. • Segédanyagokkal kapcsolatos kockázatok
Hiányzó információ	Emberi termékenységre gyakorolt hatás és teratogenitás

A Farmakovigilancia Tervben szereplő az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett további vizsgálatok

Ilyen vizsgálatot nem terveztek.

Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása

Ilyet nem terveztek.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kocká- zatsökkentő intéz- kedések
Fontos azonosított kockázatok		
Toxicitás és túladagolás	Alkalmazási előírás: Az adagolásra, a digoxinszintek monitorozására és a toxicitást megelőző intézkedésekre vonatkozó információk a 4.2 és a 4.4 pontban szerepelnek. A túladagolás tüneteit a 4.9 pont tartalmazza.	Nincsenek
Alkalmazás ventricularis tachycardiában vagy ventricularis fibrillatiónban szenvedő betegeknél	Alkalmazási előírás: Ez az alkalmazásra vonatkozó ellenjavallat a 4.3 pontban van.	Nincsenek
Alkalmazás a szív vezetési zavaraiiban szenvedő betegeknél (sinoatrialis zavarok, atrioventricularis blokk, járulékos atrioventricularis ingervezető köteg esetén)	Alkalmazási előírás: A szív ingervezetési zavaraiiban szenvedő betegeknél, illetve járulékos atrioventricularis ingervezető köteg esetén az alkalmazás ellenjavallt; ez a 4.3 pontban szerepel. Az előzőleg fennálló vezetési zavarban való alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetés a 4.4 pontban szerepel.	Nincsenek
Alkalmazás olyan betegeknél, akik szívglikozid intoxikáció okozta szívritmuszavarban szenvednek	Alkalmazási előírás: A szívglikozid-intoxikáció okozta arrhythmiában szenvedő betegeknél való alkalmazás ellenjavallt; ez a 4.3 pontban szerepel. A digoxin-kiváltotta arrhythmiákra vonatkozó figyelmeztetés a 4.4 pontban szerepel.	Nincsenek
Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél hypokalaemia, hypoxia, hypomagnesaemia és kifejezett hypercalcaemia áll fenn	Alkalmazási előírás: A 4.4 pont tartalmazza a hypokalaemiában, hypoxiában, hypomagnesaemiában és kifejezett hypercalcaemiában való alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetéseket.	Nincsenek
Intestinalis ischaemia és intestinalis necrosis	Alkalmazási előírás: Ezek a kockázatok a 4.8 pontban szerepelnek.	Nincsenek
Túlérzékenység	Alkalmazási előírás: A digoxinnal, egyéb digitalis glikozidokkal, vagy a készítmény bármely egyéb összetevőjével szemben való túlérzékenység esetén az alkalmazás ellenjavallt; ez a 4.3 pontban szerepel.	Nincsenek

	A 4.8 pontban kerülnek felsorolásra a túlérzékenységi reakciók.	
Látászavarok (homályos látás vagy a tárgyak sárga fényben való látása)	Alkalmazási előírás: A gépjárművezetés és a gépek kezelését esetleg kedvezőtlenül befolyásoló látászavarok lehetőségére vonatkozó figyelmeztetés a 4.7 pontban szerepel. A látászavarok a 4.8 pontban szerepelnek.	Nincsenek
Csökkent veseműködés	Alkalmazási előírás: A csökkent (így az életkorral kapcsolatosan megváltozott) vesefunkciójú betegeknél való alkalmazásra vonatkozó ajánlások és óvintézkedések a 4.2 és 4.4 pontban szerepelnek. A farmakokinetika vesekárosodásban bekövetkező változásait az 5.2 pont tartalmazza.	Nincsenek

Lehetséges kockázat

Gyors intravénás beadás (szisztémás vagy koszorúér vazokonstrikció)	Alkalmazási előírás: Gyors intravénás beadás esetén a szisztémásan fellépő és a koszorúereket érintő vazokonstrikcióra vonatkozó figyelmeztetések a 4.2 és a 4.4 pontban szerepelnek.	Nincsenek
Alkalmazás olyan betegeknél, akik fokozott odafigyelést igénylő szívbetegségben szenvednek (ilyen a hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia; myocardialis infarctus után közvetlenül; konstriktív pericarditis; szív amiloidosis; myocarditis)	Alkalmazási előírás: Hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén az alkalmazás ellenjavallt; ez a 4.3 pontban szerepel. Myocardialis infarctus után, konstriktív pericarditis, szív amyloidosis és myocarditis esetén az alkalmazással összefüggő kockázatokra vonatkozó figyelmeztetések a 4.4 pontban szerepelnek.	Nincsenek
Digoxin és kardioverzió	Alkalmazási előírás: A kardioverzióban való alkalmazással kapcsolatos ajánlásokat és az ezzel összefüggő potenciális kockázatokat a 4.4 pont tartalmazza.	Nincsenek
Alkalmazás nem szív-eredetű betegségben szenvedőknél (pajzsmirigy működési zavara; beri-beri; súlyos légúti betegség esetén)	Alkalmazási előírás: Az ezekben az állapotokban való alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat, így az adagolással kapcsolatos ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.	Nincsenek
Kölcsönhatás egyéb gyógyszerkészítményekkel (béta-blokkolók; hypoka-laemiát vagy intracelluláris káliumhiányt okozó gyógyszerek;	Alkalmazási előírás: Az ezekkel a gyógyszerekkel való egyidejű adás során potenciálisan jelentkező adverz reakciókra vonatkozó figyelmeztetés a 4.4 pontban szerepel.	Nincsenek

suxameto-nium; digoxin-szérum-szintet emelő gyógyszerek; kalcium, különösen, ha gyorsan intravénásan adják be; ACE-gátlók; Ca-csatorna blokkolók)		
Alkalmazás a terhesség alatt	Alkalmazási előírás: A terhesség alatti alkalmazással kapcsolatos klinikai tapasztalatra vonatkozó információt a 4.6 pont tartalmazza.	Nincsenek
Intramuscularis beadás	Alkalmazási előírás: Az intramuscularis adagolással járó kockázatokra vonatkozó figyelmeztetés a 4.2 pontban szerepel.	Nincsenek
Segédanyagokkal kapcsolatos kockázatok	Alkalmazási előírás: A segédanyagokhoz (etanolhoz és propilén-glikolhoz) társuló kockázatokat a 4.4 pont tartalmazza.	Nincsenek
Hiányzó információ		
Emberi termékenységre gyakorolt hatás és teratogenitás	Alkalmazási előírás: A teratogén hatásokra és a termékenységre gyakorolt hatásokra vonatkozó adatok hiányoznak; ez az állítás a 4.6 pontban szerepel.	Nincsenek

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Évtizedek óta használt és jól ismert hatóanyagú készítmény generikus engedélyezési eljárása során a kérelmező megfelelő, korrekt, részletes irodalmi adatokkal támasztotta alá beadványát. A klinikai összefoglalóban a fellelhető legújabb (2009, 2010) hivatkozásokat is ismertetik.

Miután vízoldékony, parenterálisan alkalmazandó készítményről van szó, az európai bioegyenértékűségi útmutató alapján bioegyenértékűségi vizsgálatot nem kellett kérelmezőnek végeznie.

Klinikai szempontból a Digoxin SOPHARMA 0,25 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatala nem kifogásolható.

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

A beadvány a digoxin parenterálisan alkalmazható generikus készítménye. A kért javallatok:

- krónikus szívelégtelenség, ahol a szisztolés dysfunctio a domináns probléma. Kedvező terápiás hatása a kamratágulattal rendelkező betegeknél a legnagyobb;
- a digoxin különösen javasolt pitvarfibrillációval járó szívelégtelenség esetén;
- a digoxin javasolt bizonyos supraventricularis arrythmiák, különösen a krónikus pitvarfibrilláció és pitvari flutter esetében

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A digoxinra vonatkozó világszintű széles körű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. Bár széleskörű alkalmazása háttérbe szorult a szívelégtelenség neurohormonális farmakológiai és eszközös terápiája mellett, a digoxin továbbra is nagyon hasznos gyógyszer a szívelégtelenség kezelésében, különösen az életminőség javításában, a morbiditás csökkentésében játszott szerepét tekintve.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható.

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

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: