



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

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

E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

---

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Neostigmine KALCEKS**

**0,5 mg/ml oldatos injekció**

**(neosztigmin-metilszulfát)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: As Kalceks.**

**Kelt: 2016. március 23.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	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 .....	14
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 Bioegyenértékűség .....	17
IV.3 Farmakodinámia .....	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv.....	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	19
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 Neostigmine KALCEKS 0,5 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 az As Kalceks, Lettország.

A készítmény hatóanyaga a neosztigmin-metilszulfát.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, 0,1 M sósav oldat (pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

Tiszta, színtelen oldat.

1 ml oldat 1-es típusú üvegampullába töltve. 5 db ampulla PVC tálcán; 2 db tálca (10 db ampulla) dobozban.

A Neostigmine KALCEKS oldatos injekció hatóanyaga, a neosztigmin-metilszulfát (a továbbiakban: neosztigmin) azáltal serkenti az izomműködést, hogy gátolja az acetilkolinészteráz (egy enzim, amely gátolja az idegimpulzusok átvitelét az izmokra) hatását.

A Neostigmine KALCEKS a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

- myasthenia gravis (miaszténia grávisz - rendellenesen fáradt és gyenge izmok) kezelésére;
- izomrelaxánsok hatásának visszafordítására;
- bélrenyheség következtében kialakuló székrekedés kezelésére;
- haspuffadás (meteorizmus) kezelésére (pl. röntgenvizsgálat előtt);
- műtét utáni székrekedések kezelésére;
- műtét utáni vizeletvisszatartás kezelésére.

### **Tudnivalók a Neostigmine KALCEKS alkalmazása előtt**

*Nem alkalmazható a Neostigmine KALCEKS annál,*

- aki allergiás a neosztigmin-metilszulfátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek bizonyos gyomor-bélrendszeri és/vagy húgyúti elzáródása van;
- aki hashártyagyulladásban szenved;
- aki bizonyos izomrelaxáns gyógyszereket (szuxametónium vagy dekametónium) alkalmaz, mivel ezek fokozhatják a Neostigmine KALCEKS hatását.

### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Neostigmine KALCEKS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, akinél az alábbi állapotok közül bármelyik fennáll:

- jelenleg vagy korábban előfordult szívbetegség, szívroham, szívelégtelenség, szívritmus zavar, alacsony pulzusszám, ingerületvezetési blokk, alacsony vérnyomás, szívkoszorúér-elzáródás;

- béta-blokkolóknak nevezett gyógyszert szed (lásd *Egyéb gyógyszerek és a Neostigmine KALCEKS*);
- vagotónia nevű állapot áll fenn (a vegetatív idegrendszer túlzott ingerlése);
- cukorbetegség;
- a közelmúltban gyomor- vagy bélműtéten esett át. Tájékoztassa erről kezelőorvosát;
- peptikus fekély;
- pajzsmirigy-túlműködés vagy pajzsmirigyre ható gyógyszerek alkalmazása;
- asztma, spasztikus hörghurut, hörgőgörcs;
- húgyúti fertőzés;
- epilepszia;
- parkinsonizmus (melyet egy tünetcsoport, amelyet többek között remegés, izommerevség és lelassult mozgás jellemez).

Tájékoztassa kezelőorvosát az is, akinél műtét utáni keringési zavar vagy sokk lépett fel.

Olyan hatások, mint az alacsony pulzusszám (bradikardia) vagy a fokozott nyáltermelés megelőzésére atropin alkalmazása válhat szükségessé a Neostigmine KALCEKS alkalmazása előtt vagy azzal egyidejűleg. Az atropin elfedheti a túladagolás tüneteit és kolinerg krízishez vezethet.

Nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatásának felfüggesztésénél figyelemmel kell lenni arra, hogy a neuromuszkuláris blokádból való teljes felépülést követően már ne adjanak több neosztigmint, mert izomgyengeséget, légzési nehezítettséget okozhat.

Fontos különbséget tenni az ún. miaszténiás krízis és kolinerg krízis (amely a neosztigmin túladagolásából fakad) között. Mindkét állapot fokozott izomgyengeséget okoz, de különböző kezelést igényelnek.

A Neostigmine KALCEKS alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, akinek az életkoránál fogva, vagy betegség következtében csökkent veseműködése van. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa növeli az egyes adagok beadása között eltelt időt, vagy csökkenti a következő adagokat.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Neostigmine KALCEKS egyes nemkívánatos hatásainak ellensúlyozására újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabbaknál atropin-szulfát alkalmazható. Nagyon lassú szívverés (bradikardia) esetén atropin-szulfát adható néhány perccel a neosztigmin beadása előtt.

#### *Egyéb gyógyszerek és a Neostigmine KALCEKS*

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről.

*Myasthenia gravis* kezelése esetén kezelőorvos a terápiát kortikoszteroidokkal kiegészítheti, amennyiben önmagában a neosztigminnel (vagy más kolinészteráz-gátlókkal) való kezelés nem kielégítő. A neosztigmin-metilszulfát dózisát ennek megfelelően fogják beállítani.

A neosztigmin nem alkalmazható egyidejűleg az alábbi gyógyszerekkel: szuxametónium, dekametónium (izomrelaxánsok).

Az alábbi gyógyszerek befolyásolhatják a neosztigmin hatását:

- egyéb izomrelaxánsok;
- atropin-szulfát. A muszkarinerg mellékhatások (pl. alacsony pulzusszám, fokozott nyáltermelés) csökkentésére vagy megelőzésére adható a neosztigmin alkalmazása közben vagy azt megelőzően;
- kalciumcsatorna-blokkolók;
- béta-blokkolók (szív- és érrendszeri betegségek kezelésében alkalmazzák). A béta-blokkolók súlyosbíthatják a *myasthenia gravis* tüneteit, s ezért csökkenthetik a neosztigmin-terápia hatásosságát. Béta-blokkolókat alkalmazó betegeknek a neosztigmin a szívritmus hosszú távú csökkenését okozhatja. Béta-blokkolókat kapó betegeknek beszámoltak alacsony pulzusszámról és alacsony vérnyomásról;
- kinin, klorokin, hidroxiklorokin (maláriaellenes szerek);
- kinidin és prokainamid, propafenon (szívritmuszavar-elleni gyógyszerek);
- lítium;
- antibiotikumok (aminoglikozidok, pl. kanamicin, neomicin és sztreptomycin), klindamicin, polimixinek, beleértve a kolisztint;
- morfium és morfium-származékok;
- kortikoszteroidok (pl. metilprednizolon). A neosztigmin és metilprednizolon együttes alkalmazása *myasthenia gravis*-ban szenvedő betegeknek a tünetek súlyosbodását okozhatja.

#### *Terhesség és szoptatás*

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Neostigmine KALCEKS injekció adása előtt orvosa gondosan mérlegeli, hogy a gyógyszer alkalmazása szükséges-e, és mérlegeli a potenciális előny/kockázat arányt az anyára és a gyermekre nézve.

A neosztigmin-metilszulfát valószínűleg csak kis mennyiségben választódik ki az anyatejbe. *Myasthenia gravis*-ban szenvedő, neosztigmin-metilszulfát kezelést kapó, szoptató anyák csecsemőinél a legtöbb esetben mellékhatásokat nem figyeltek meg. Neosztigmin-metilszulfát kezelés alatt a szoptatás folytatható, mindazonáltal figyelemmel kell kísérni a szoptatott csecsemőt az esetlegesen jelentkező mellékhatások vonatkozásában.

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

A neosztigmin-metilszulfát befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért alkalmazásának ideje alatt gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni tilos.

*A Neostigmine KALCEKS nátrium-kloridot tartalmaz, de kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per ampulla nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.*

#### **Hogyan kell alkalmazni a Neostigmine KALCEKS-t?**

A Neostigmine KALCEKS-t a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember

fogja beadni. Az alkalmazandó adagot a kezelőorvos határozza meg, a betegség vagy rendellenesség természetének alapján. A súlyos mellékhatások megelőzésének érdekében a kezelőorvosa atropin-szulfátot is alkalmazhat kiegészítésként.

A Neostigmine KALCEKS-t bőr alá, izomba vagy vénába adott lassú injekcióként adják.

A készítmény ajánlott adagja felnőttek esetében:

- *Myasthenia gravis*: 0,5 mg Neostigmine KALCEKS bőr alá vagy izomba adott injekcióban, egyszeri kezdő adagként. Az ezt követő adagok mennyiségét és az egyes adagok közt eltelt idő hosszát a kezelőorvos a beteg válaszából függően határozza meg.
- Izomrelaxánsok hatásának visszafordítása: 0,5-2 mg Neostigmine KALCEKS lassú intravénás injekcióban adva, amely szükség esetén megismételhető.
- Béltrengeség következtében kialakuló székrekedés, haspuffadás (meteorizmus), műtét utáni székrekedés és vizeletvisszatartás: 0,5 mg Neostigmine KALCEKS bőr alá vagy izomba adott injekcióban.

*Vesekárosodásban szenvedő és/vagy idős betegek*: szükséges lehet az adagolás módosítása, vagy az egyes adagok között eltelt idő növelése.

*Májkárosodás*: a dózis módosítása válhat szükségessé.

*Csökkenő szívritmus*: a Neostigmine KALCEKS alkalmazása előtt a szívritmust ellenőrzik. Lelassult szívverés esetén a Neostigmine KALCEKS beadását megelőzően néhány perccel atropin-szulfátot adhatnak be.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:

- *Myasthenia gravis*
  - Újszülöttek: a kezdő adag 0,1 mg izomba adott injekcióban. Ezt követően az adagot individuálisan kell beállítani, általában 0,04-0,15 mg/ttkg egymást követő adagokban izomba vagy bőr alá adott injekció formájában, általában 6-8 óránként (30 perccel az etetés előtt).
  - 1 hónapos – 12 éves gyermekek: 0,2-0,5 mg Neostigmine KALCEKS izomba vagy bőr alá adott injekcióban adva, szükség esetén megismételve.
  - 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők: 1-2,5 mg Neostigmine KALCEKS izomba vagy bőr alá adott injekcióban adva, szükség esetén megismételve. A szokásos napi teljes adag 5-20 mg.
- Izomrelaxánsok hatásának visszafordítása
  - Újszülöttek és 12 évesnél fiatalabb gyermekek: 0,05 mg/ttkg (1-2,5 mg) Neostigmine KALCEKS lassú intravénás injekcióban adva atropin-szulfát adását követően vagy azzal egyidejűleg. A kezelőorvos további adag alkalmazásáról dönthet.
  - 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők: a szokásos adag 0,05 mg/ttkg (1-2,5 mg) Neostigmine KALCEKS lassú intravénás injekcióban adva. A kezelőorvos további adag alkalmazásáról dönthet.

*Mi történik, ha valaki az előírtnál több Neostigmine KALCEKS-t kapott?*

Mivel ezt a gyógyszert a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember adja be, nem valószínű, hogy túladagolás következik be. Ha valaki véletlenül kapja meg ezt a gyógyszert, azonnal forduljon orvoshoz. A Neostigmine KALCEKS túladagolása emelkedett vagy csökkent szívritmust, túlzott nyáltermelést, vizelési ingert, látási zavarokat, izomgörcsöt vagy nagyfokú izomgyengeséget és a légzőizomzat életveszélyes bénulását okozhatja.

### **Lehetséges mellékhatások**

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- álmoság,
- szívritmuszavarok (beleértve az alacsony pulzusszámot, magas pulzusszámot, ingerületvezetési blokkot, EKG-eltéréseket, ugyanis Wolff-Parkinson-White szindrómás betegek esetén életveszélyes tahiarritmiát, azaz gyors, szabálytalan szívverést jelentettek neosztigmin-metilszulfát alkalmazását követően),
- vérnyomáscsökkenés,
- fokozott váladékképződés a hörgőkben,
- fokozott nyáltermelés,
- hányinger,
- puffadás,
- fokozott bélmozgás,
- hasmenés,
- izomgyengeség.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- nyugtalanság,
- izgatottság,
- szorongás,
- a pupillák beszűkülése, könnyezés,
- ájulás,
- hörgőgörcs,
- nehézlégzés,
- felületes légzés,
- hányás,
- székrekedés, gyomorgörcs,
- kiütések,
- fokozott verejtékezés,
- izomgörcs, hirtelen akaratlan izomösszehúzódások.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás vagy anafilaxiás reakciók (a beadást követően másodperceken vagy perceken belül kialakul), melynek jellemzői: bőrkiütés, légzési nehézség, ödéma, gyors vérnyomáscsökkenés, szédülés, hányinger, hányás, eszméletvesztés és sokk,
- elmezavar, eszméletvesztés,

- szívmegállás.

### **Hogyan kell a Neostigmine KALCEKS-t tárolni?**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de nem fagyasztható és gyermekektől elzárva tartandó!



## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. február 23-án 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 irányelve 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdésében és 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő (generikus jogalapú) való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az AS Kalceks, Lettország.

A forgalomba hozatali engedély nemzeti eljárásban, generikus gyógyszerként került kiadásra. A hivatkozott (referens) készítmény a Pharmamagist Kft. Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció elnevezésű készítménye, mely 1958-ban kapott forgalomba hozatali engedélyt Magyarországon. A Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció a referens készítménnyel megegyezően parenterálisan alkalmazandó vizes oldat, ezért bioegyenértékiségének biohasznosulási vizsgálatokkal való igazolása nem szükséges a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján.

A készítmény hatóanyaga a neosztigmin-metilszulfát.

A Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció javallatai:

- *Myasthenia gravis*,
- nem-depolarizáló izomrelaxánsok által okozott neuromuszkuláris blokádnak reverziója,
- atóniás obstipatio,
- meteorismus (pl. röntgenvizsgálat előtt),
- postoperatív gyomor-bél atónia,
- postoperatív vizelet retentio.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció gyógyszerkészítmény neosztigmin-metilszulfátot tartalmaz hatóanyagként.

A referens készítmény a Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció (Pharmamagist Kft., Magyarország). A referens gyógyszerrel való kvalitatív összetétel alapján végzett összehasonlítás igazolja a két készítmény gyógyszerészeti egyenértékűségét.

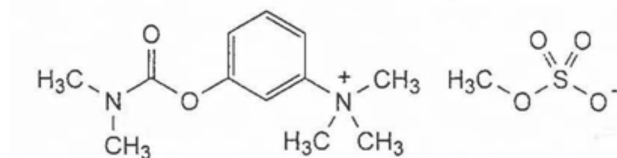
### II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): neosztigmin-metilszulfát

Kémiai név: (3-dimetilkarbamoiloxifenil)-trimetilanilinium-metil-szulfát

Szerkezet:



A neosztigmin-metilszulfát fehér vagy csaknem fehér, kristályos por vagy szintelen kristályok, nagyon bőségesen oldódik vízben, bőségesen oldódik 96%-os etanolban. A molekula kiralitáscentrumot 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.

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 referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

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

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

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

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: nátrium-klorid, sósav és injekcióhoz való víz.

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 készítmény külleme: tiszta, színtelen oldat.

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 gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény vizsgálatára szánt 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.

Csomagolás: 1-es típusú üvegampulla.

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 4 év lejáratit időt. A készítmény tárolási körülménye: „Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Nem fagyasztható!”.

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

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

A Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A neosztigmin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűségre hivatkozik és szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól.

Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### **III.2 Farmakológia**

A neosztigmin-metilszulfát egy indirekt hatású paraszimpatomimetikum, amely az acetilkolinészteráz enzim gátlásával serkenti az izomösszehúzódást, illetve függeszti fel a nem-depolarizáló izomrelaxánsok által okozott neuromuszkuláris blokádot. Hatásának fő mechanizmusa a kolinerg idegvégződéseken keletkező acetilkolin elbomlásának gátlása, az acetilkolin stabilizálásával postganglionáris paraszimpatikus izgalmat hoz létre és elősegíti az idegimpulzusok áthaladását a neuromuscularis junction. Emellett a motoros véglemezen az effektor sejteket közvetlenül is izgatja.

#### **III.3 Farmakokinetika**

A neosztigmin-metilszulfát intravénás alkalmazását követő 2-3 percen belül a vörösvérsejtekben lévő acetilkolinészteráz aktivitása szinte teljes mértékben gátlás alá kerül.

A neosztigmin a májban részlegesen lebomlik 3-hidroxi-fenil-trimetil-ammóniummá és számos egyéb, azonosíthatatlan metabolittá, fennmaradó része változatlanul ürül ki. Kiürítése renális és extrarenális mechanizmusokkal történik, a renális kiválasztás a neosztigmin-metilszulfát clearance 50%-áért felelős. A dózis mintegy 80 százalékban változatlanul (az adag 50%-a) vagy metabolitok formájában a vizelettel ürül ki 24 órán belül.

#### **III.4 Toxikológia**

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Irodalmi adatok alapján az egyszeri dózistoxicitási érték  $LD_{50}$  egereknél és patkányoknál parenterális (intravénás, intramuszkuláris és szubkután) alkalmazás esetén 0,3 mg/kg és 0,54 mg/kg értékek között mozog.

Az ismételt dózisú toxicitási adatok tekintetében az eredmények arra utalnak, hogy patkányoknál 1 mg/ml neosztigmin koncentráció, kutyáknál pedig akár 4 mg/nap dózis mellett sem igazolható a gyógyszernek tulajdonítható gerincvelői szöveti toxicitás. Az intrathecalisan alkalmazott neosztigmin mellett toxicitásra utaló jelek nem voltak azonosíthatók.

Csirkeembriók esetében a 96 órás inkubációs idejű tojásokba injekciózott neosztigmin-metilszulfát alkalmazását követően jellegzetes szindróma jelentkezett, amelynek tünetei a rövid és görbe nyak, valamint a lábak izomzatának hipopláziája. Ez a vizsgálat a neosztigmin potenciális teratogén hatására nézve jelzés értékű.

A neosztigmin mutagén és karcinogén hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

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

### **III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése**

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók neosztigmin-metilszulfát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A neosztigmin-metilszulfát humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A beadvány a referens készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott.

### IV.2 Farmakokinetika

#### *IV.2.1 Irodalmi adatok*

A készítmény vizes oldatos injekció. Mind intravénás, mind intramuszkuláris és szubkután alkalmazása lehetséges.

Felszívódás és eloszlás: a neosztigmin-metilszulfát intravénás alkalmazását követően 2-3 percen belül a vörösvérsejtekben lévő acetilkolinészteráz aktivitása szinte teljes mértékben gátlás alá kerül.

A hatás beállta: az első hemodinamikai hatások intravénás beadás után 1 perccel jelennek meg, a maximális hatás (peak response) 20 perc múlva áll be. Egyetlen adag (single dose) i.v. beadása után a hemodinamikai hatás 1-2 óráig tart.

Az enzimaktivitás 40 perc után a kontroll-értékek 28 %-ára tér vissza, míg 60 perc után 55 %-ára. A látszólagos eloszlási térfogat 32-60 liter között változik.

Biotranszformáció: a neosztigmin-metilszulfát részlegesen 3-hidroxi-fenil-trimetil-amóniummá és számos egyéb, azonosítatlan metabolittá bomlik le a májban. A fennmaradó része megmarad változatlanul neosztigmin-metilszulfát formájában.

Elimináció: az eliminációs féleletidő 15 és 54 perc között változik, az össz-clearance pedig 18 és 425 ml/perc között alakul. A neosztigmin kiürítése renális és extrarenális mechanizmusokkal történik, a renális kiválasztás a neosztigmin-metilszulfát clearance 50%-áért felelős. A dózis mintegy 80 százaléka változatlanul (az adag 50%-a) vagy metabolitok formájában a vizelettel ürül ki 24 órán belül. A fenti klinikai paraméterek nagy változatosságot mutatnak.



A neosztigmin-metilszulfát plazma felezési idejének ( $t_{1/2}$ ) szélső értékei: 51,1 – 90,5 perc.

#### **IV.2.2 Bioegyenértékűség**

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A referens készítmény a Pharmamagist Kft. Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció elnevezésű készítménye.

Mivel a készítmények parenterálisan adandó vizes oldatok, ezért a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján bioegyenértékűségi vizsgálat nélkül egyenértékűeknek tekintendők.

### **IV.3 Farmakodinámia**

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Az adott típusú beadvány esetében ez elfogadható.

A neosztigmin-metilszulfát egy indirekt hatású kolinerg paraszimpatomimetikum, amely mind muszkarinos (paraszimpatikus), mind nikotinos (szimpatikus autonóm és motoros stimuláló) tulajdonságokkal rendelkezik. A kolineszteráz enzim bénításával meggátolja a kolinerg idegvégződésekben keletkező acetilkolin elbomlását, az acetilkolin stabilizálásával postganglionáris paraszmpatikus izgalmat hoz létre és elősegíti az idegimpulzusok áthaladását a neuromuscularis junction. Emellett a motoros véglemezen az effektor sejteket közvetlenül is izgatja. A ganglionáris ingerület átvitelt és a központi idegrendszeri neuronokat kisebb mértékben befolyásolja.

A hatóanyag paraszimpatikus hatása a gasztrointesztinális rendszerben, az urogenitális rendszerben és más simaizmot tartalmazó szervekben kontrakciókat és a perisztaltika fokozódását idéz elő. Alkalmas tehát a széklet- és vizeletürítés elősegítésére. Szűkíti a bronchusokat, fokozza az emésztőtraktus és a légzőtraktus nyálkahártyáinak szekréciónját. Csökkenti a szívfrekvenciát és a vérnyomást. A szemén myosist okoz.

Az idegrendszerben a neuromuscularis junctionra hatva a neosztigmin-metilszulfát elősegíti a motoros és szenzoros ingerületek szállítását; myasthenia gravis esetén csökkenti az izomgyengésséget és több órán keresztül helyreállítja a normális izomfunkciót.

A neosztigmin-metilszulfát a neuromuscularis junctionban is stabilizálja az acetilkolint. Ez nagy adagokban (túladozolás) fibrilláris rángásokat, majd a depolarizáló izomrelaxánsok hatására emlékeztető bénulást okoz.

A neosztigmin-metilszulfát a kuráre és a kuráre-szerű, úgynevezett nem depolarizáló izomrelaxánsok antagonistája, míg a depolarizáló izomrelaxánsokkal szinergista hatást fejt ki.

### **IV.4 Klinikai hatásosság**

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak (a referens készítményének). Az

originátor Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

#### IV.5 Klinikai biztonságosság

A neosztigmin-metilszulfát mellékhatás-profilja jól ismert. A generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékűnek tekinthető 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	Szív-érrendszeri hatások, beleértve a bradikardiát, csökkent szív-ingerületvezetést, szívmegállást és hipotenziót. Légzésdepresszió, hörgőgörcs. Alkalmazás hashártyagyulladásban, illetve gyomor-bélrendszeri és/vagy húgyúti elzáródásban szenvedő betegeknél. Izomrelaxáns gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás. Túladagolás következtében kialakuló kolinerg krízis.
Fontos lehetséges kockázat	Nem szív eredetű tüdőödéma.
Hiányzó információ	Alkalmazás terhesség alatt.

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 kockázatcsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

#### ***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 közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

#### **IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése**

A készítmény a Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció generikuma. Új nem-klinikai és klinikai vizsgálatokra nincs szükség, a beadvány értékelése az említett referens készítménnyel való alapvető hasonlóságon alapul. Mindkét készítmény vizes oldatos injekció, ezért a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján bioegyenértékűségi vizsgálat nem szükséges, a kérelmezett és a referens készítmény e nélkül is bioegyenértékűnek tekintendő.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély a Neostigmine KALCEKS 0,5 mg/ml oldatos injekció készítményre megadható.

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

### V.1 Összefoglalás

A beadvány a neosztigmin-metilszulfát generikus készítménye. A kért javallatok:

- *Myasthenia gravis*;
- nem-depolarizáló izomrelaxánsok által okozott neuromuszkuláris blokádnak reverziója;
- atóniás obstipatio;
- meteorismus (pl. röntgenvizsgálat előtt);
- postoperatív gyomor-bél atonia;
- postoperatív vizelet retentio.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott, megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek. A készítmény a Stigmosan 0,5 mg/ml oldatos injekció generikuma, a beadvány értékelése az említett referens készítménnyel való alapvető hasonlóságon alapul. Mindkét készítmény vizes oldatos injekció, ezért a *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján bioegyenértékűségi vizsgálat nem szükséges, a kérelmezett és a referens készítmény e nélkül is bioegyenértékűnek tekintendő.

A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a neosztigmin nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A neosztigminre 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 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: