



**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:**

**Aleve Extra 660 mg  
retard tableta**

**(naproxén-nátrium)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bayer Hungária Kft.**

**Kelt: 2015. szeptember 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 Bioegyenértékűségi vizsgálatok .....	16
IV.3 Farmakodinámia .....	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	19
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	19
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	19
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	20
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	21
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás .....	22
V.2 Osztályozás.....	22
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	22

**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 Aleve Extra 660 mg retard tabletták 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 Bayer Hungária Kft.

A készítmény hatóanyaga 660 mg naproxén-nátrium nyújtott hatású tablettánként. A kétrétegű tabletták egy azonnal felszabaduló 264 mg naproxén-nátriumot tartalmazó rétegből és egy 396 mg naproxén-nátriumot tartalmazó nyújtott felszabadulást biztosító rétegből áll.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: Povidon K30, mikrokristályos cellulóz, talkum, magnézium-sztearát, tisztított víz, hipromellóz 2208, laktóz-monohidrát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid;
- filmbevonat: Opadry® 03F99004 Blue, mely tartalma: hipromellóz 2910, titán-dioxid (E171), indigókármin, alumínium lakk (E 132) és makrogol 8000;
- fényesítő anyag: karnubaviasz.

Kék színű, hosszúkás alakú, 19 mm x 9 mm méretű filmtabletták, az egyik oldalán „BAYER” mélynyomású felirattal ellátva. A készítmény PET/LPDE/Al/EAA laminált tasakot tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták fájdalom-, illetve lázcsillapításra valamint gyulladáscsökkentésre szolgáló gyógyszer. Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és fájdalomcsillapítók csoportjába tartozik.

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták alábbi esetekben javallott:

- enyhe és középérső fájdalmak kezelésére (hát-, derék- és ízületi fájdalom kezelésére, valamint fejfájás, fogfájás, fájdalmas menstruációs görcsök, és izomfájdalmak, ízületi gyulladás, megfázást és influenzát kísérő fájdalom) rövid ideig történő kezelésére,
- láz kezelésére.

### Tudnivalók az Aleve Extra 660 mg retard tabletták alkalmazása előtt

A tabletták folyamatosan 10 napnál tovább nem szedhető! Gyomor- és bélrendszeri fájdalmak kezelésére nem javasolt.

*Ne szedje az Aleve Extra 660 mg retard tablettát*

- aki allergiás a naproxénre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek korábban acetilszalícilsav vagy más nem-szteroid gyulladáscsökkentők bevitelét követően az alábbi tünetek jelentkeztek:
  - asztmás roham
  - ornyálkahártya duzzanat

- bőrreakció;
- akinek ismeretlen eredetű vérképzési zavara van,
- akinek jelenleg is fennálló vagy visszatérő gyomor-/nyombélfekélye vagy vérzése van. Ez olyan betegekre vonatkozik, akiknél legalább két esetben fordult elő bizonyított fekély vagy vérzés,
- akinél korábban szedett nem-szteroid gyulladáscsökkentők bevitelét követően gyomor-, bélvérzés vagy -átfűródás alakult ki,
- akinek agyérrendszeri vagy egyéb aktív vérzése volt,
- aki súlyos vese- vagy májfunkció zavarban szenved,
- akinek súlyos szívbetegsége van,
- aki a terhesség utolsó 3 hónapjában van,
- aki szoptat,
- aki 16 évesnél fiatalabb. Ugyanis magas hatóanyagtartalma miatt 16 év alatti serdülőknél és gyermekeknél nem alkalmazható az Aleve Extra 660 mg retard tableta .

#### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

Az Aleve Extra 660 mg retard tableta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- akinek korábban gyomor-vagy nyombélfekélye volt, vagy gyomor-bél rendszeri betegsége van,
- akinek vese-, máj vagy szív működési zavarai vannak,
- akinek véralvadási zavarai vannak és/vagy arra gyógyszeres kezelést kap,
- aki 65 év feletti,
- akinek szívproblémái vannak, vagy előzőleg volt sztrókjá, vagy magas vérnyomása van,
- aki porfirin-anyagcsere veleszületett rendellenességeiben szenved,
- aki generalizált kötőszöveti betegségben (szisztémás lupusz eritematózus) vagy kevert kötőszöveti betegségben szenved,
- aki jelentős sebészi beavatkozáson esett át,
- aki szénanáthában, orrpolipban vagy krónikus obstruktív légúti betegségben szenved,
- aki egyéb anyagokkal szembeni túlérzékenységben szenved.

#### *Figyelmeztetések*

- Az Aleve Extra 660 mg retard tablettához hasonló készítmények alkalmazása során kis mértékben fokozódhat a szívinfarktus („miokardiális infarktus”) vagy sztrók („agyi érkatasztrófa”) kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. Nem szabad a javasolt adagot és a 10 napos kezelési időtartamot túllépni! Az Aleve Extra 660 mg retard tableta nem szedhető 10 napnál tovább orvosi utasítás nélkül.
- Fájdalomcsillapítók hosszú távú használata fejfájást okozhat, amelyet nem szabad az adag növelésével kezelni.

*Azonnal hagyja abba az Aleve Extra 660 mg retard tableta szedését*

- aki bőrpír, nyálkahártya-elváltozás, vagy más túlérzékenységi tünetet észlel (ezek a nagyon ritkán a gyulladáscsökkentők kapcsán fellépő súlyos bőrreakciók),

- akinek gyomorvérzése van.

### *Gyermekek és serdülők*

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta nem alkalmazható gyermekeknél és 16 év alatti serdülőknél.

### *Egyéb gyógyszerek és az Aleve Extra 660 mg retard tabletta*

Tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ugyanis egyéb fájdalomcsillapítóhoz hasonlóan az Aleve Extra 660 mg retard tabletta is befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatását és egyes gyógyszerek befolyásolhatják az Aleve hatását. Ezért feltétlenül kérdezze meg orvosát vagy a gyógyszerészt, hogy szedheti-e az Aleve Extra 660 mg retard tablettát, aki az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

Gyógyszerek, amelyek egyidejű adása az Aleve Extra 660 mg retard tablettával fokozhatja a mellékhatások kialakulásának kockázatát:

- nem-szteroid gyulladáscsökkentők,
- digoxin és lítium,
- kortikoszteroidok,
- véralvadást befolyásoló gyógyszerek,
- szerotonin-visszavételt gátló gyógyszerek (egyes depresszió elleni készítmények),
- immunrendszert befolyásoló szerek (pl. metotrexát, ciklosporin).

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta csökkentheti az alábbi szerek hatását:

- egyes magas vérnyomás elleni gyógyszerek (angiotenzin II antagonisták, ACE-gátlók),
- egyes vízhajtók (pl. furoszemid),

### *Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta alkalmazása étellel, itallal és alkohollal*

- Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta felszívódását lassíthatja, ha étkezés közben alkalmazzák.
- Nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (mint az Aleve Extra 660 mg retard tabletta) egy időben fogyasztott alkohol növelheti a hatóanyag mellékhatásainak előfordulását, különösen az emésztőrendszert és központi idegrendszert érintőket.

### *Terhesség, szoptatás és termékenység*

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

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta a terhesség első 6 hónapjában csak indokolt esetben, a kezelőorvossal való megbeszélés szerint alkalmazható, a terhesség utolsó 3 hónapjában pedig nem alkalmazható.

Szoptatás ideje alatt elővigyázatosságból az Aleve Extra 660 mg retard tabletta alkalmazása

kerülendő.

Vannak arra vonatkozó eredmények, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (mint az Aleve Extra 660 mg retard tabletták) hatásmechanizmusa hátrányosan befolyásolhatja a női termékenységet. Ez a hatás a kezelés abbahagyásával visszafordítható.

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

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták magas dózisu alkalmazása során központi idegrendszeri rendellenességek, mint például kimerültség és szédülés jelentkezhetnek mellékhatásként. Egyedi esetekben a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességek romolhatnak. Ez különösen alkohollal együtt jelentkezik.

*Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták nátriumot és laktózt tartalmaz*

A készítmény 2,62 mmol (vagy 60,3 mg) per adag nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátriumdiéta esetén figyelembe kell venni.

A készítmény 41,78 mg laktózt tartalmaz. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **Hogyan kell szedni az Aleve Extra 660 mg retard tablettát?**

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél: 1 tabletták 24 óránként a tünetek fennállásáig. A maximális napi adag 1 tabletták (megfelel 660 mg naproxén-nátriumnak).

Gyermekek és 16 éven aluli serdülők nem alkalmazhatják a készítményt.

Az alkalmazás módja: szájon át történő alkalmazás. Az Aleve Extra 660 mg retard egészen - szétrágás nélkül, bő folyadékkal kell lenyelni, lehetőleg étkezés előtt. Így gyorsabb a hatáskezdet.

Azoknak a betegeknek, akinek érzékeny a gyomruk, célszerű az Aleve Extra 660 mg retard tablettát étkezés közben bevenni. Az étkezés közben bevett tabletták hatáskezdete lassabb lehet.

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletták nem szedhető 10 napnál tovább orvosi utasítás nélkül.

Amennyiben a fájdalom és láz a kezelés hatására nem javul, vagy más tünetek jelentkeznek, orvoshoz kell fordulni.

## **Mit tegyen, aki az előírtnál több Aleve Extra 660 mg retard tablettát vett be?**

A túladagolás tünetei: fejfájás, szédülés, álmoság, eszméletvesztés, gyomortáji és hasi fájdalom, gyomorégés, emésztési zavar, hányinger, hányás, gyomor-bélrendszeri vérzés, laboreltérések, veseműködési zavar, alacsony vérnyomás, légzészavar és cianózis léphet fel.

Túladagolás esetén a beteg forduljon kezelőorvosához!

### **Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Aleve Extra 660 mg retard tablettát?**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így az Aleve Extra 660 mg retard tabletták is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi nem kívánatos hatások léphetnek fel a kezelés során (a felsorolás tartalmazza azokat a nemkívánatos hatásokat is, amelyeket magasabb naproxén-dózisoknál figyeltek meg):

Aki a következő mellékhatásokat tapasztalja, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal forduljon orvoshoz:

- gyomor-bélrendszeri fekély, vérzéssel és/vagy átfürödással. Tünetei: vérhányás, szurok-széklet, súlyos hasi fájdalom.
- anafilaxia/ anafilaktoid reakció. A reakció tünetei a következők lehetnek: arc-, nyelv-, toroködéma, nehézlégzés, szapora szívverés és vérnyomásesés egészen az életveszélyes sokkot okozó állapotig.
- Amennyiben fertőzés jelei mutatkoznak, vagy rosszabbodik a fertőzés.

#### *További mellékhatások:*

Gyakran (100-ból 1-10 beteget érint) előforduló mellékhatások: központi idegrendszeri tünetek, pl. fejfájás vagy szédülés. Gyomor-bélrendszeri tünetek, mint emésztési zavar, hányinger, gyomorégés, hasi fájdalom.

Nem gyakran (1000-ból 1-10 beteget érint) előforduló mellékhatások: kábulat érzése, álmatlanság, álmoság, látászavar, hányás, székrekedés vagy hasmenés, a vizelet-kiválasztás csökkenése, ödéma, túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak bőrkiütéssel, bőrviszketéssel, apró vérésekkel a bőrön és a nyálkahártyán, diffúz bőrvérzéssel, csalánkiütéssel, érödémával; nyugtalanság, ingerlékenység, kimerültség, perifériás ödéma (különösen magas vérnyomásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetén), láz, hidegrázás.

Ritkán (10 000-ből 1-10 beteget érint) előforduló mellékhatások: forgó jellegű szédülés, gyomor-bélrendszeri vérzés, vesekárosodás.

Nagyon ritkán (10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint) előforduló mellékhatások: szívelégtelenség, magas vérnyomás, tüdő-ödéma, szívdobogásérzés. Vérképzőrendszeri eltérések [csökkent fehérvérsejtszám, csökkent vérlemezkesszám, csökkent granulocitaszám, a valamilyen vérsajtó csökkenése/refrakter vérszegénység, a vörösvértestek szétesésével járó vérszegénység (hemolitikus anémia), megnövekedett eozinofil-sejtszám]. Kezdeti tünetek lehetnek a láz, torokfájás, felszíni szájszékély, influenza-szerű tünetek, súlyos kimerültség, orrvérzés és bőrvérzések. Kognitív diszfunkció, görcs. Szaruhártya homály, szemölcs (többnyire

a látóideg) gyulladása, szemölcsödéma, látóideg-gyulladás. Fülcsengés, halláskárosodás. Szájnyálkahártya-gyulladás, nyelőcsőgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás, vastagbélgyulladás, aftás fekélyek, bél-fekélyek. Vesegyulladás, veseszövet elhalás, megnövekedett húgysav szint a vérben, akut veseelégtelenség, vérvizelés, fehérjevizelés. Kopaszság (általában visszafordítható), izzadás, fényérzékenység és fényérzékenységi reakciók (köztük pszeudoporfíria), geny-nyes tüszők, eritéma multiforme (cél tábla-alakú vörös kiütések vagy hólyagok), kiütések, hólyagos reakciók beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is és a toxikus szövet elhalás (Lyell szindróma), övsömör, bőr göbös beszűrődése (eritéma nodozum), SLE, porfíria, a felhám születésekor kialakuló hólyagos kiütésekkel járó betegség (epidermolízis bullóza). Aszeptikus agyhártyagyulladás tünetei a következőkkel társulva: súlyos fejfájás, hányinger, hányás, láz, nyakmerevedés és tudatzavar. Autoimmun betegségben szenvedők (SLE, kevert kötőszöveti betegség) hajlamosnak tűnnek erre a mellékhatásra. Érgyulladás. Májkárosodás, májgyulladás (halálos kimenetelű is) és sárgaság. Depresszió, rendellenes álmok, koncentráció gyengésség. Nehézlégzés, asztma rohamok, tüdőgyulladás. Emelkedett szérumkreatinin, emelkedett májértékek, megnövekedett vér káliumszint.

Az Aleve Extra 660 mg retard tablettához hasonló készítmények alkalmazása során kis mértékben fokozódhat a szívinfarktus („miokardiális infarktus”) vagy sztrók kialakulásának kockázata.

### **Hogyan kell az Aleve Extra 660 mg retard tablettát tárolni?**

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

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul az Aleve Extra 660 mg retard tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. augusztus 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 irányelvének 8. cikk (3) bekezdése és I. sz. melléklet, II. része, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendeletben foglaltaknak megfelelő, vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A beadvány az Aleve filmtabletta családbővítési kérelme, új hatáserősséget és gyógyszerforma. A újonnan kifejlesztett készítmény, késleltetett hatóanyag felszabadulást biztosít, amelynek napi egyszeri bevétele ugyanakkora hatóanyag expozíciót eredményez, mint a korábban engedélyezett Aleve filmtabletta készítmény napi 3-szori bevétele.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelt az Aleve Extra 660 mg retard tableta 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 Bayer Hungária Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdése, illetve 1. sz. melléklete 2. rész 7. pontja alapján (nemzeti eljárás, vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelem) került kiadásra. Az Aleve Extra 660 mg retard tableta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal és saját klinikai vizsgálatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a naproxén-nátrium, amely ismert hatóanyag.

Az Aleve Extra 660 mg retard tableta javallatai:

- az alábbi enyhe és középérső fájdalmak rövid ideig tartó tüneti kezelése:
  - hát- derék-és enyhe- mérsékelt ízületi fájdalom,
  - fogfájás,
  - fájdalmas menstruációs görcsök (primer dysmenorrhoea),
  - fejfájás,
  - izomfájdalom,
  - megfázás és influenza okozta fájdalom,
  - enyhe ízületi gyulladás;
- láz tüneti kezelése.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

Az Aleve Extra 660 mg retard tableta gyógyszerkészítmény naproxén-nátriumot tartalmaz hatóanyagként.

A készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme családbővítés beadvány, ismert hatóanyaggal.

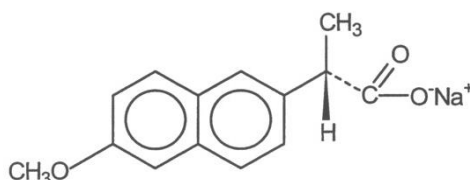
### II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): naproxen-nátrium

Kémiai név: nátrium-(2S)-2-(6-metoxinaftalin-2-il)propanoát

Szerkezet:



A naproxén-nátrium fehér vagy csaknem fehér, nedvszívó, kristályos por, vízben bőségesen oldódik; metanolban oldódik vagy bőségesen oldódik; etanolban (96%) mérsékelten oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag az (S)-enantiomer. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig a megfelelő izomer keletkezik. A hatóanyag 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-maradéokra és újravizsgálati időre.

A minőségi előírás megfelel a gyógyszerkönyvi követelményeknek. A kérelmező beadványában a részecskeméret-eloszlás és a készítmény gyártás reprodukálhatóságának kapcsolatát is vizsgálta, és azt megfelelő módon kontrollálta.

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.

A CEP-en megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

### **II.3 Gyógyszerkészítmény**

A gyógyszerészeti fejlesztés célja egy nyújtott felszabadulású 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: povidon K30, mikrokristályos cellulóz, talkum, magnézium-sztearát, tisztított víz, hipromellóz 2208, laktóz-monohidrát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid. A filmbevonat tartalma: hipromellóz 2910, titán-dioxid (E171), indigókarmin alumínium lakk (E 132), makrogol 8000.

A készítmény külleme: kék színű, kapszula alakú, 19 mm x 9 mm méretű filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású „BAYER” felirattal ellátva.

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

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

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns 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 követelményeknek.

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

A retard tabletták csomagolása: PET/LDPE/Al/EAA laminált tasak és doboz

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolási utasítást.

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

### **A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

Az Aleve Extra 660 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

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

#### **III.1 Bevezetés**

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő állította össze. A hivatkozott közlemények száma (36) és azok megjelenési ideje (1974-től 2011-ig) elfogadható.

A vonatkozó útmutató (CPMP/SWP/799/95, 2005) szerint vegyes beadványok esetében nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges, amennyiben a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, valamint elegendő klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, amely bizonyítja a kérelmezett készítmény hatékonyságát és biztonságosságát. Az adott esetben ez a felmentés alkalmazható.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket.

#### **III.2 Farmakológia**

A naproxén nem-szteroid gyulladásgátló és fájdalomcsillapító, valamint lázesillapító hatással rendelkező hatóanyag. A gyulladás szokásos állatmodelljeiben a prosztaglandin-szintézis gátlása révén fejt ki a hatását.

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

A naproxén gyorsan és hatékonyan szívódik fel a gyomor- és bélrendszerből az állatkísérletes kinetikai vizsgálatok szerint. Szájon át történő adagolás után a maximális plazmakoncentráció 10-20 percen belül mérhető patkányban, kutyában, illetve tengerimalacban 1-2 órán belül. A hatóanyag igen nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, a megoszlási térfogat 0,1 l/kg az összes vizsgált állatfajban. A legtöbb fajban a metabolizációt követően a kiürülés a vesén keresztül valósul meg, míg kutyában a széklettel történő kiválasztás a jellemző.

#### **III.4 Toxikológia**

A naproxén szubkrónikus és krónikus toxikus hatásai a gyomor- és bélrendszer károsodását, valamint vesekárosodást okoznak. A genotoxikológiai vizsgálatok eredményei szerint a naproxén nem mutagén. Patkányokon végzett kétéves vizsgálat alapján a naproxén nem karcinogén.

A naproxén patkányokban és nyulakban nem mutatott embriotoxikus hatást. Három állatfajon (patkány, egér és nyúl) elvégzett vizsgálatok szerint nincs teratogén hatása. A hímek és nőstények termékenységre vonatkozóan nem lehetett károsodást megállapítani a napi 30 mg/kg-os

adagot követően. A naproxén nagy adagjai azonban nyulaknál az ovuláció gátlását eredményezték. Egy patkányokkal végzett peri-postnatalis vizsgálatban a naproxén ellési rendellenességeket (az ellés gátlása, vérzés) okozott, bár ennek semmilyen káros hatása nem volt az utódok postnatalis fejlődésére.

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

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

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

A hivatkozott szakirodalmi közlemények a naproxén-nátrium farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A gyógyszer család korábban engedélyezett tagja az Aleve filmtabletta.

Az Aleve Extra 660 mg retard tablettá készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő állította össze. A klinikai szakvéleményben hivatkozott közlemények száma (69) és azok megjelenési ideje (1983-tól 2012-ig) elfogadható.

A hatóanyag jól ismert klinikai farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságai a készítmény haszon/kockázat arányának megítéléséhez kiegészítésre kerültek a kérelmező saját klinikai vizsgálatával a hatékonyság és biztonságosság bizonyítására. Ilyen, szakirodalmon és saját klinikai vizsgálaton alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó magyar hatósági követelményeknek.

### IV.2 Farmakokinetika

#### *IV.2.1 Irodalmi adatok*

A naproxén-nátrium jól oldódik a gyomornedvekben és per os alkalmazás után gyorsan és teljes mértékben felszívódik a gyomor-bél rendszerből. Az adag bevitelét követően 1-2 órán belül alakul ki a maximális plazmakoncentráció. A hatásos terápiás plazmakoncentráció 15 µg/ml fölötti, a plazmafehérje-kötődés 99%, az eloszlási térfogat pedig körülbelül 0,1 l/kg. A májban történő metabolizációt követően a kiürülés túlnyomórészt a vesén keresztül zajlik. A naproxén-nátrium átjut a placentán, és az anyatejjel is kiválasztódik (1%).

A nem kötött naproxén plazmakoncentrációja súlyosan károsodott májműködésű betegeknél megemelkedik. A naproxén és metabolitjai vesén keresztül történő kiürülésének mértéke súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél csökken.

#### *IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok*

A kérelmező bioegyenértékűségi vizsgálatokban hasonlította össze az újonnan kifejlesztett (Aleve Extra 660 mg retard tableta, késleltetett hatóanyag-leadású, extended release ER, teszt-készítmény) és a referens készítmény (azonnali kioldódású Aleve filmtabletta, immediate release IR) farmakokinetikai jellemzőit. Az első vizsgálat éhgyomri, a második teltgyomri körülmények között történt.

#### *Első vizsgálat*

A vizsgálatban az ER és IR készítmények farmakokinetikai jellemzőit határozták meg egynapos és többnapos kezelés után éhgyomri esetben.

A vizsgálat randomizált, nyílt, kétkezeléses, kétperiódusú, keresztezett, egycentrumos elrendezésen alapult. Két periódust és két szekvenciát alkalmaztak), mindkét esetben egyszeres és többszörös dózissal (4 nap után állandósult állapot) kezeltek.

Adagolás módja: a teszt-készítményből naponta 1 x 1 tableta, a referens készítmény: naponta 1 x 2 + 1 x 1 (12 órával később) tableta.

A naproxén plazmakoncentrációját validált LC-MS/MS analitikai módszerrel határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP követelményeknek.

Vizsgált paraméterek:

- elsődleges:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ; állandósult állapotra (steady-state) vonatkozóan:  $AUC_{0-\tau}$  (0-24 órás intervallumra),  $C_{trough}$ ,  $C_{av}$  (átlag steady-state-ben),  $C_{max,ss}$ , fluctuation és swing;
- másodlagos:  $t_{max}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_1$ .

Statisztikai módszerek: kiszámolták a farmakokinetikai paraméterek alapértékeit (átlag, szórás, medián, minimum, maximum, 25 és 75%-os percentilisek, variációs koefficiens), és összehasonlító elemzést végeztek parametrikus ANOVA segítségével (faktorok: treatment, sequence, period, subject) log-transzformált adatokon. Az elsődleges paraméterekre és a  $t_{max}$ -ra a teszt és referencia csoport-átlagok arányát határozták meg.

A bioegyenértékűségi kritérium értékelésekor megvizsgálták, hogy az elsődleges farmakokinetikai paraméterekre teljesül-e, hogy az önkéntesek log-transzformált értékeiből számolt csoport-átlagok aránya (mint pontbecslés), és ennek a pontbecslésnek a 90%-os konfidencia intervalluma is benne van a 80-125%-os elfogadási tartományban.

Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze.

Farmakokinetikai paraméter	Teszt/Referens arány (%)	Konfidencia-intervallum (90%)
Egynapos kezelés		
$C_{max}$	82.16	77.80-86.77
$AUC_{0-t}$	99.72	96.19-103.38
$AUC_{0-\infty}$	99.92	95.79-104.24
$t_{max}$	1.063	0.38-2.25
Többnapos kezelés		
$C_{max}$	80.35	77.03-83.83
$AUC_{0-t}$	97.72	94.15-101.41
$t_{max}$	0.625	0.13-1.13

A bioegyenértékűség kritériuma nem teljesül teljes mértékben sem az egynapos, sem a többnapos (4 nap) kezelés esetében, mivel a  $C_{max}$ -ra számolt csoport átlag arány 90%-os

konfidencia intervallumának alsó határa kis mértékben, de kívül van az elfogadási tartományon (77,80 és 77,01).

### *Második vizsgálat*

A vizsgálatban az ER és IR készítmények farmakokinetikai jellemzőit határozták meg egynapos és többnapos kezelés után teltgyomri esetben.

A vizsgálat randomizált, nyílt, kétkezeléses, kétperiódusú, keresztezett, egycentrumos elrendezésen alapult. Két periódust és két szekvenciát alkalmaztak, mindkét esetben egyszeres és többszörös dózissal (4 nap után állandósult állapot) kezeltek.

Az adagolás módja, a bioanalitika, a vizsgált paraméterek, az alkalmazott statisztika, a bioegyenértékűségi kritérium azonos volt az első vizsgálatban alkalmazottal.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja be.

<b>Farmakokinetikai paraméter</b>	<b>Teszt/Referens arány (%)</b>	<b>Konfidencia intervallum (90%)</b>
Egynapos kezelés		
C <sub>max</sub>	103	97.34-108.20
AUC <sub>0-t</sub>	99	97.38-101.45
AUC <sub>0-∞</sub>	100	97.18-103.36
t <sub>max</sub>	925	800-1075
Többnapos kezelés		
C <sub>max</sub>	94	90.97-97.54
AUC <sub>0-t</sub>	99	96.8-101.40
AUC <sub>0-∞</sub>	99	97.29-100.64
t <sub>max</sub>	400	200-525

A bioegyenértékűségi kritérium teljesül mind az egynapos-, mind a többnapos kezelés során mért farmakokinetikai adatokra.

### **IV.3 Farmakodinámia**

A naproxén nem-szteroid gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatással rendelkező hatóanyag. Embereknél a naproxén csillapítja a fájdalmat, a duzzanatot és a lázat. Ezenkívül a naproxén reverzibilis módon gátolja a vérlemezke-aggregációt.

#### **IV.4 Klinikai hatásosság**

A bioegyenértékűségi vizsgálatokban mért AUC-értékek az IR és ER készítmények esetén megfeleltek a bioegyenértékűségi EMA-útmutatóban előírt követelménynek. Az ER éhgyomri  $C_{max}$  értékei alacsonyabbak voltak az IR készítményhez képest, viszont telgyomri állapotban a  $C_{max}$ -ra is igazolták a bioegyenértékűséget. Ennek alapján a referens (IR) készítmény indikációi megadhatók az újonnan kifejlesztett készítmény esetében.

Egy III. fázisú összehasonlító klinikai vizsgálatban az ER készítmény hatásosságát hasonlították az IR készítmény hatásosságához fogászati műtétet követő *fájdalomcsillapításban*. A vizsgálat során 120 beteget kezeltek az ER ill. az IR készítménnyel, míg 60 beteg kapott placebo tablettát. Olyan 15 év fölötti betegeket vontak be a vizsgálatba, akik mérsékelt vagy súlyos fájdalmat éreztek a műtétet követő 4 órán belül.

A vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy a 24 óránként egyszer adagolt ER gyógyszerforma az elsődleges hatásossági mutatóként megfigyelt fájdalomintenzitásbeli különbségek összege (SPID) tekintetében nem rosszabb-e a 8 óránként alkalmazott IR gyógyszerformánál egy 24 órás intervallumban. A retard gyógyszerforma fájdalomcsillapító hatása nem volt rosszabb, mint az azonnali hatóanyag leadású gyógyszerformáé a fogászati beavatkozást követő fájdalom kezelésében. Általánosságban mind a naponta egyszer alkalmazott retard gyógyszerforma, mind a naponta háromszor alkalmazott azonnali hatóanyag leadású gyógyszerforma biztonságos és jól tolerálható volt.

A benyújtott szakirodalmi közlemények alapján az ER készítmény indikációja kibővíthető *enyhe ízületi gyulladás* kezelésével.

#### **IV.5 Klinikai biztonságosság**

Az elvégzett bioegyenértékűségi és terápiás összehasonlító klinikai vizsgálatok alapján az Aleve Extra 660 mg retard tableta készítmény biztonságossága elfogadható, mivel egyenértékűnek bizonyult a referens készítményével.

#### **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***

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata a következő oldalon látható.

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none"> <li>- túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat, angioödéma, kiütés, csalánkiütés, viszketés, bronchospasztikus aktivitás és súlyos bőrreakciók (pl. SJS, TEN)</li> <li>- gasztrointesztinális toxicitás/vérzés</li> <li>- a vesefunkció egyensúlyzavara vese-, máj vagy szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében</li> <li>- hepatotoxicitás</li> <li>- az anyára és a magzatra gyakorolt toxikus hatás a terhesség 3. trimeszterében</li> <li>- interakció erős plazmafehérje kötődésű gyógyszerekkel</li> </ul>
Fontos lehetséges kockázatok	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A gyógyszerelés hibalehetőségei az adagot, az adagolást és/vagy a kezelés időtartamát illetően</li> <li>- A magzatra gyakorolt toxikus hatás a terhesség 1. trimeszterében</li> </ul>
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.

Rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérelőirataiban 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 kinetikai vizsgálatokban mért AUC értékek az IR és ER készítmények esetén megfeleltek a bioegyenértékűségi útmutatóban előírt követelménynek. Az ER éhgyomri  $C_{max}$  értékei alacsonyabbak voltak az IR készítményhez képest, viszont telgyomri állapotban a  $C_{max}$ -ra is igazolták a bioegyenértékűséget. Terápiás összehasonlító vizsgálatban is igazolták a kérelmezett retard készítmény hatásosságát.

A klinikai vizsgálatok eredményei és szakirodalmi adatok alapján az azonnal hatóanyag-leadású referens készítmény indikációi megadhatók az újonnan kifejlesztett retard tabletta készítmény esetében, és kibővíthetők az enyhe ízületi gyulladás kezelésével.

Az Aleve Extra 660 mg retard tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

### V.1 Összefoglalás

A beadvány az Aleve filmtabletta családbővítési kérelme. A gyógyszer családnak ez a már forgalomban lévő készítménye azonnali hatóanyag-leadású és naponta többszöri adagolást feltételez. A kérelmezett új gyógyszerformájú és nagyobb hatáserősségű Aleve Extra 660 mg tableta késleltetett hatóanyag felszabadulást, s így napi egyszeri adagolást biztosít.

A kérelmező vizsgálta a különböző adagolással szedett tabletták bioegyenértékűségét egyszeri beadással és folyamatos alkalmazás során, mind éhgyomri, mind teltyomri állapotban. Végzett továbbá egy – a fájdalomcsillapításra vonatkozó – összehasonlító klinikai terápiás vizsgálatot is. Ezek eredménye és irodalmi adatok alapján az Aleve Extra 660 mg retard tableta kért javallatai:

- az alábbi enyhe és középerős fájdalmak rövid ideig tartó tüneti kezelése:
  - hát- derék-és enyhe- mérsékelt ízületi fájdalom,
  - fogfájás,
  - fájdalmas menstruációs görcsök (primer dysmenorrhoea),
  - fejfájás,
  - izomfájdalom,
  - megfázás és influenza okozta fájdalom,
  - enyhe ízületi gyulladás;
- láz tüneti kezelése.

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

A naproxén-nátrium hatóanyagra vonatkozó klinikai tapasztalat és az új vizsgálati eredmények bizonyítják 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.



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

Aleve Extra 660 mg  
retard tabletta  
Nyilvános értékelő jelentés

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

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

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