



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, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Doloroport

37,5 mg/325 mg tablettá

(tramadol-hidroklorid/paracetamol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: HealthPort Registration Kft.

Kelt: 2020. február 14.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Tramadol-hidroklorid.....	11
II.2.2 Paracetamol.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia.....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	17
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	18
IV.3 Farmakodinámia.....	19
IV.4 Klinikai hatásosság.....	20
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	23
V.2 Osztályozás.....	23
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23

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 Doloroport 37,5 mg/325 mg tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a HealthPort Registration Kft.

A készítmény hatóanyagai a tramadol-hidroklorid és a paracetamol. Egy tabletta 37,5 mg tramadol-hidrokloridot és 325 mg paracetamolt tartalmaz.

Egyéb összetevők: povidon (E1201), magnézium-sztearát (E572), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-keményítő-glikolát (A-típusú), hidegen duzzadó kukoricakeményítő.

Fehér, hosszúkas, $15 \times 6,5$ mm méretű, egyik oldalán bemetszéssel ellátott tabletták buborék-csomagolásban vagy fóliacsíkban, dobozban. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Doloroport 37,5 mg/325 mg tabletta (a továbbiakban: Doloroport) két fájdalomcsillapító hatóanyagot, tramadolt és paracetamolt tartalmazó kombinált készítmény. A két hatóanyag együttesen csillapítja a fájdalmat.

A Doloroport közepesen erőstől súlyosig terjedő fájdalom kezelésére javallt olyan esetekben, amikor a kezelőorvos úgy dönt, hogy a tramadol és a paracetamol együttes alkalmazása szükséges.

A Doloroport-ot csak felnőttek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülők szedhetik.

Tudnivalók a Doloroport alkalmazása előtt

Ne szedje a Doloroport-ot:

- aki allergiás a tramadol-hidrokloridra, a paracetamolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- az alábbi anyagokkal történt heveny mérgezés esetén: alkohol, altatószerek, fájdalomcsillapítók vagy egyéb pszichotróp (a hangulatra és az érzelmekre ható) gyógyszerek;
- aki MAO gátlókat is szed (ezek a depresszió vagy a Parkinson-kór kezelésére használt bizonyos gyógyszerek) vagy a Doloroport-kezelés megkezdése előtti 14 nap alatt MAO gátlókat szedett;
- aki súlyos májbetegségben szenved;
- aki a jelenlegi gyógyszeres kezelésével nem megfelelően szabályozott epilepsziában szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Doloroport szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- aki más paracetamol- vagy tramadol-tartalmú gyógyszereket is szed,
 - akinek májproblémái vagy májbetegsége van, vagy ha azt észleli, hogy a szeme fehérré és a bőre besárgul. Ez sárgaságra vagy epeúti problémákra utalhat,
 - akinek veseproblémái vannak,
 - akinek súlyos légzési nehézsége van, pl. asztmás, vagy súlyos tüdőproblémái vannak.
 - ha epilepsziás vagy már volt görcsroham,
 - akinél nemrég fejsérülés, sokk vagy hányással járó súlyos fejfájás fordult elő,
 - aki gyógyszerfüggő, beleértve a fájdalomcsillapítóktól, pl. morfintól való függőséget is,
 - aki a fájdalom kezelésére más gyógyszereket is szed, amelyek buprenorfint, nalbufint vagy pentazocint tartalmaznak,
- ugyanis az orvos csak így tudja eldönteni, hogy a beteg folytathatja-e a kezelést ezzel a gyógyszerrel.

Aki érzéstelenítés/altatás előtt áll, közölje az orvossal vagy fogorvossal, hogy Doloroport-ot szed.

Egyéb gyógyszerek és a Doloroport

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Miután ez a gyógyszer paracetamolt és tramadolt tartalmaz, közölni kell a kezelőorvossal, ha a beteg bármilyen más paracetamol- vagy tramadol-tartalmú gyógyszert szed, nehogy túllépje a maximális napi adagokat.

A Doloroport-ot tilos együtt szedni MAO-gátlókkal.

Nem ajánlott a Doloroport együttes szedése az alábbi gyógyszerekkel:

- karbamazepin (ezt a gyógyszert gyakran használják az epilepszia vagy bizonyos fajta fájdalomok, mint pl. az úgynevezett trigeminusz-neuralgia kezelésére, amely az arc területén rohamokban jelentkező súlyos fájdalom);
- buprenorfin, nalbufin vagy pentazocin (opioid-típusú fájdalomcsillapítók). A fájdalomcsillapító hatás csökkenhet.

Növekszik a mellékhatások kockázata, ha a beteg:

- triptánokat (a migrén kezelésére) vagy szelektív szerotonin-visszavétel gátlókat, úgynevezett SSRI-eket (a depresszió kezelésére) szed. Forduljon kezelőorvosához, aki az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: zavartság, nyugtalanság, láz, verejtékezés, a végtag- vagy a szemmozgás összerendezettségének megszűnése, akaratlagosan nem szabályozható izomrángások, vagy hasmenés;
- nyugtatókat, altatókat, egyéb fájdalomcsillapítókat, mint pl. morfin és kodein (köhögéscsillapítóként is), baklofént (izomlazító), vérnyomáscsökkentőket vagy allergia elleni gyógyszereket szed. Álmoságot érezhet, vagy úgy érezheti, hogy el fog ájulni. Ilyen esetben hívja fel kezelőorvosát;
- olyan gyógyszereket szed, amelyek görcsrohamokat (konvulziót) okozhatnak, mint pl. a depresszió kezelésére használt bizonyos gyógyszerek vagy egyes antipszichotikumok. A görcsrohamok előfordulásának kockázata növekszik annál, aki ezekkel egyidejűleg Doloroport-ot használ. A kezelőorvosa határozza meg, hogy a Doloroport megfelelő e a beteg számára;

- bizonyos antidepresszáns gyógyszereket szed. A Doloroport kölcsönhatásba léphet ezekkel a gyógyszerekkel, és az alábbi tünetek alakulhatnak ki: az izmok, beleértve a szem mozgását irányító izmok akaratlan, ritmusos összehúzódásai, izgatottság, bőséges verejtékezés, remegés, túlzott mértékű reflextevékenység, fokozott izomfeszülés, 38°C-nál magasabb testhőmérséklet;
- warfarint vagy fenpropukumont (a véralvadást gátló szerek) szed. Az ilyen gyógyszerek hatásossága megváltozhat, és vérzés léphet fel. Minden elhúzódó vagy váratlan vérzésről azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost.

A Doloroport hatásossága megváltozhat, ha a beteg az alábbi gyógyszerek valamelyikét is szedi:

- metoklopramid, domperidon vagy ondanszetrón (hányinger és hányás kezelésére használt gyógyszerek),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer),
- ketokonazol és eritromicin (fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek).

Célszerű, ha a kezelőorvos határozza meg, hogy a beteg milyen gyógyszereket szedhet együtt biztonságosan a Doloroport-tal.

A Doloroport egyidejű alkalmazása étellel, itallal és alkohollal

A Doloroport hatására a beteg álmos lehet. Alkohol hatására az álmoság fokozódhat, ezért nem ajánlatos alkoholt fogyasztani a Doloroport szedése idején.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Mivel a Doloroport tramadol tartalmaz, ezért ezt a gyógyszert terhesség vagy szoptatás alatt nem szabad szedni. Ha a beteg a Doloroport szedése során teherbe esik, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt folytatná a tableta szedését.

A tramadol bejut az anyatejbe. Ezért a szoptatás ideje alatt legfeljebb egyszer vehető be Doloroport. Ha a beteg többször vesz be Doloroport-ot, akkor abba kell hagynia a szoptatást.

Az embereken szerzett tapasztalatok arra utalnak, hogy a tramadol nem befolyásolja sem a férfi sem a női termékenységet. Tramadol és paracetamol kombinációjának termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doloroport hatására a beteg álmos lehet, ami befolyásolhatja a biztonságos gépjárművezetési, gépkezelési és eszközhasználati képességet.

Hogyan kell szedni a Doloroport-ot?

A Doloroport-ot a beteg csak a lehető legrövidebb ideig szedje.

12 év alatti gyermekeknek ez a gyógyszer nem ajánlott.

Az adagolást a fájdalom erőssége és az egyéni fájdalom-érzékenység szerint kell meghatározni. Általában a legkisebb fájdalomcsillapító adagot kell alkalmazni.

Ha a kezelőorvos másként nem rendel, a készítmény ajánlott adagja felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőkorúaknak 2 db Doloroport tabletták. Szükség esetén további adagok is bevehetők a kezelőorvos ajánlása szerint. Két egymást követő adag között legalább 6 órának el kell telnie.

Nem szedhető naponta több mint 8 db Doloroport 37,5 mg/325 mg tabletták.

Ne szedje a beteg a Doloroport-ot gyakrabban, mint ahogyan kezelőorvosa utasította.

Idős betegek

Idős betegeknél (75 év felett) a tramadol szervezetből való eltávolítása elhúzódhat. Ha ez az adott beteg esetében is fennáll, akkor lehetséges, hogy kezelőorvosa az adagolási időközök növelését fogja elrendelni.

Máj- vagy vesebetegség (-elégtelenség)/dializált betegek

A súlyos máj- és/vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek nem alkalmazhatják a Doloroport-ot. Amennyiben a beteg esetében a károsodás enyhe vagy közepes súlyos, lehetséges, hogy kezelőorvosa az adagolási időközök növelését fogja elrendelni.

Ha valaki úgy érzi, hogy a Doloroport hatása túl erős (azaz nagyon álmos, vagy légzési nehézsége van), vagy túl gyenge (pl. nem csillapítja eléggé a fájdalmat), akkor forduljon kezelőorvosához.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Doloroport-ot alkalmazott?

Azonnal forduljon kezelőorvosához, még akkor is, ha jól érzi magát. Fennáll a májkárosodás kockázata, amely esetleg csak később derül ki.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Doloroport-ot?

Ha a beteg elfelejti bevenni a tablettát, akkor a fájdalom valószínűleg kiújul. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem egyszerűen szedje tovább a tablettákat úgy, ahogy addig szedte.

Abbahagyható-e idő előtt a Doloroport alkalmazása?

Általában nincsenek utóhatások, amikor a Doloroport-kezelést abbahagyják. Ritka esetekben azonban a tramadolt hosszabb ideig szedő betegek rosszul érezhetik magukat, ha hirtelen hagyják abba a kezelést (lásd „Lehetséges mellékhatások”). Aki már egy ideje szedi a Doloroport-ot, és abba akarja hagyni, akkor feltétlenül kérdezze meg kezelőorvosát, mert lehetséges, hogy a szervezete már hozzászokott a gyógyszerhez.

Lehetséges mellékhatások

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

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet:

- hányinger,
- szédülés, álmoság

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet:

- hányás, emésztési zavarok (székrekedés, bélgázképződés, hasmenés), hasi fájdalom, szájszárazság,
- viszketés, verejtékezés (hiperhidrózis),
- fejfájás, remegés,
- zavart tudatállapot, alvászavarok, hangulatváltozások (szorongás, idegesség, emelkedett hangulat).

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet:

- a pulzus vagy a vérnyomás emelkedése, szívritmuszavarok,
- bizsergés vagy zsibbadás a végtagokban, fülzúgás, akaratlan izomrángások,
- depresszió, rémálmok, hallucinációk (a valóságban nem létező dolgok hallása, látása vagy érzékelése), emlékezet-kihagyások,
- légzési nehézség,
- nyelési nehézség, véres széklet,
- bőrreakciók (pl. bőrkiütés, csalánkiütés),
- a májenzimértékek emelkedése,
- albumin megjelenése a vizeletben, nehéz vagy fájdalmas vizeletürítés,
- hidegrázás, hóhullámok, mellkasi fájdalom.

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet:

- görcsrohamok, az összehangolt mozgások kivitelezésének nehézsége, átmeneti eszméletvesztés (szinkope),
- gyógyszerfüggőség,
- delírium,
- homályos látás, pupillaszűkület (miózis),
- túlzott pupillatágulat (midriázis),
- beszédzavar.

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg): vércukorszint-csökkenés (hipoglikémia).

Az alábbiak olyan ismert mellékhatások, amelyekről olyan személyek számoltak be, akik csak tramadol-hidrokloridot vagy csak paracetamolt tartalmazó gyógyszereket szedtek. Ha azonban a beteg ezek bármelyikét tapasztalja a Doloroport szedése során, közölje ezt kezelőorvosával:

- úgy érzi, el fog ájulni, amikor fekvő vagy ülő helyzetből feláll; lassú szívverés, ájulás, az étvágy megváltozása, izomgyengeség, lassabb vagy gyengült légzés, hangulatváltozások, az aktivitás megváltozása, az érzékelés megváltozása, a fennálló asztma súlyosbodása;

- a Doloroport együttes alkalmazása a véralvadás csökkentésére használt gyógyszerekkel (pl. fenpropakumon, warfarin) fokozhatja a vérzés kockázatát. Bármilyen elhúzódó vagy váratlan vérzésről azonnal be kell számolni a kezelőorvosnak;
- ritkán kialakulhat egy allergiás reakcióra utaló bőrkiütés, az arc és a nyak hirtelen bedagadásával, légzési nehézséggel vagy a vérnyomás leesésével és ájulással. Akinél ez történik, azonnal hagyja abba a kezelést, és azonnal menjen orvoshoz. Ezt a gyógyszert soha többé nem szedheti.

Ritkán egy tramadol-típusú gyógyszer használata során a beteg függővé válhat a gyógyszertől, ami miatt nehezen tudja abbahagyni a szedést.

Ritka esetekben a tramadolt bizonyos ideje szedő személyek rosszul érezhetik magukat, ha hirtelen hagyják abba a gyógyszer szedését. Izgatottak vagy idegesek lehetnek, szoronghatnak vagy remeghetnek. Túlzottan tevékenyek lehetnek, valamint alvási nehézségeik és gyomor- vagy bélpanaszuk lehetnek. Néhány embernél az alábbi tünetek is felléphetnek: pánikrohamok, hallucinációk, szokatlan érzések, mint pl. viszketés, bizsergés és zsibbadás, és fülzúgás. Akinél a fenti panaszok bármelyike előfordul a Doloroport szedésének abbahagyása után, forduljon kezelőorvosához.

Kivételes esetekben bizonyos vértesztek eredménye kóros lehet, pl. alacsony vérlemezkeszám, ami orrvérzéshez vagy ínycsontvérzéshez vezethet.

Nagyon ritkán súlyos bőrreakciókról számoltak be a paracetamollal kapcsolatban.

Ritkán légzésdepresszióról számoltak be a tramadollal kapcsolatban.

Hogyan kell a Doloroport-ot tárolni?

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Doloroport 37,5 mg/325 mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2018. január 18-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Doloroport 37,5 mg/325 mg tableta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a HealthPort Registration Kft.

A forgalomba hozatali engedély kiadására az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése szerint (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Doloroport 37,5 mg/325 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmtabletta (Grünenthal), mely Magyarországon is Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmtabletta (STADA Arzneimittel AG) néven van forgalomban 2008. óta.

A készítmény hatóanyagai a tramadol és a paracetamol.

A Doloroport 37,5mg/325mg tableta javallata: mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom tüneti kezelése. Használatát olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom a kezelőorvos szerint a tramadol és a paracetamol kombinációját igényli.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Doloroport 37,5/325 mg tabletta gyógyszerkészítmény tramadol-hidrokloridot és paracetamolt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező a 450/2017. Korm. rendelet alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény a Zaldiar filmtabletta volt.

II.2 Hatóanyagok

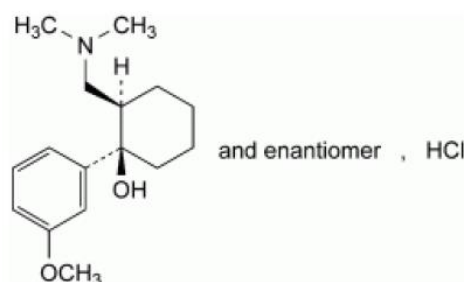
II.2.1 Tramadol-hidroklorid

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

Nemzetközi szabadnév (INN): tramadol hydrochloride

Kémiai név: (R,R/S,S)-2-[(dimethylamino)methyl]-1(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

Szerkezet:



A tramadol-hidroklorid fehér kristályos por. Vízen és metanolban oldódik, acetonban és petroléterben kevésbé oldódik. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz. Polimorfiaira 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.

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

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

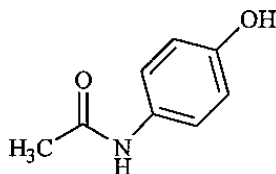
II.2.2 Paracetamol

A paracetamol hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): paracetamol

Kémiai név: N-(4-hydroxyphenyl)acetamide

Szerkezet:



A paracetamol fehér, kristályos por (szagtalan, keserű ízű). Vízben mérsékelten oldódik, 96%-os etanolban bőségesen oldódik, metilén-kloridban nagyon kevésé oldódik. Polimorfíára hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószermaradékokra, csomagolóanyagra és az újravizsgálati időre.

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

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

A hatóanyagok megfelelnek az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A Tanúsítványon megjelölt újravizsgálati időket a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező mindhárom hatóanyaggyártó vonatkozásában megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér színű, hosszúkas, bemetszéssel ellátott tabletták. Csomagolása: Al/PE fóliacsík vagy PVC/PVDC//Al buborékcsomagolás.

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

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), hidegen duzzadó kukoricakeményítő.

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. Összehasonlító szennyezésprofil-és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia-készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek 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 bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A készítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A tramadol parciális μ opioid-receptor agonista, amely noradrenalin visszavétel gátló és szerotonin kiáramlást fokozó hatással is rendelkezik. Fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a három mechanizmus eredőjeként hozza létre.

A paracetamol a minor analgetikumok közé tartozik, hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. Egyes irodalmi adatok alapján a ciklooxygenáz enzim egy eddig még nem teljesen karakterizált altípusát, a COX-3-at gátolja. Fájdalom- és lázcsillapító hatással rendelkezik, de gyulladásgátló és ulcerogén hatása nincs.

A két hatóanyag kombinációja erőteljesebb fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, mint a kombinációval azonos dózisban, monoterápiában alkalmazott hatóanyag. A paracetamol csökkenti a tramadol-igényt.

III.2 Farmakológia

A tramadol és a paracetamol farmakológiája jól ismert. Nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő. A benyújtott irodalmi összefoglaló megfelelő.

III.3 Farmakokinetika

A tramadol és a paracetamol farmakokinetikája jól ismert. Nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő. A benyújtott irodalmi összefoglaló megfelelő.

III.4 Toxikológia

A tramadol és a paracetamol toxikológiája jól ismert. Nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő. A benyújtott irodalmi összefoglaló megfelelő.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (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 nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a tramadol és paracetamol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Doloroport 37,5mg/325mg tablettá készítmény forgalomba hozatali engedély kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A tramadol és a paracetamol ismert fájdalomcsillapító hatóanyagok. Kombinációjuk a fájdalomcsillapító hatás potencírozását eredményezi. A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Felszívódás

Orális alkalmazás után a racém tramadol gyorsan és csaknem teljes mértékben felszívódik. Egyszeri 100 mg-os adag közepes abszolút biohasznosulása kb. 75%. Ismételt alkalmazás után a biohasznosulás növekszik, és kb. 90%-ot ér el.

A tramadol/paracetamol alkalmazása után a paracetamol orális felszívódása gyors és csaknem teljes mértékű, és főként a vékonybélben történik. A paracetamol plazma csúcskoncentrációi egy óra múlva alakulnak ki, és a tramadol egyidejű alkalmazása nem módosítja azokat.

A két hatóanyag orális alkalmazása táplálékkal együtt nem befolyásolja jelentősen sem a tramadol, sem a paracetamol plazma-csúcskoncentrációit vagy felszívódásának mértékét, ezért a Doloroport az étkezési időktől függetlenül szedhető.

Eloszlás

A tramadol szöveti affinitása nagy ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Kb. 20%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Úgy tűnik, hogy a paracetamol széles körben megoszlik a szervezet legtöbb szövetébe, kivéve a zsírszövetet. Látszólagos megoszlási térfogata kb. 0,9 l/ttkg. A paracetamol relatíve kis mennyiségben (~20%) kötődik plazmafehérjékhez.

Metabolizmus

Orális alkalmazás után a tramadol nagymértékben metabolizálódik. Az adagnak kb. 30%-a ürül a vizelettel változatlan formában, míg az adag 60%-a metabolitok formájában ürül.

A tramadol O-demetiláció útján metabolizálódik (ezt a CYP2D6 enzim katalizálja) az M1 metabolittá, és N-demetiláció útján (ezt a CYP3A katalizálja) az M2 metabolittá. Az M1 tovább metabolizálódik N-demetiláció és glükuronsavval való konjugáció útján.

Az M1 eliminációs felezési ideje a plazmában 7 óra. Az M1 metabolitnak fájdalomcsillapító tulajdonságai vannak, és hatása erősebb, mint az alapvegyületé. Az M1 plazmakoncentrációi a tramadolénál többször alacsonyabbak, és nem valószínű, hogy ismételt adagolás mellett változna az M1 hozzájárulása a klinikai hatáshoz.

A paracetamol elsősorban a májban metabolizálódik, két fő hepatikus útvonalon: glükuronidálással és szulfatálással. Az utóbbi útvonal gyorsan telítődhet a terápiás adagoknál nagyobb adagok mellett. Egy kis hányadot (4% alatt) a citokróm P450 metabolizál egy aktív intermedierré (az N-acetil-benzokinoniminné), amelyet normál alkalmazási körülmények között a redukált glutation gyorsan detoxikál, és amely ciszteinnel és merkaptursavval való konjugáció után a vizelettel ürül. Nagymértékű túladagolás során azonban ezen metabolit mennyisége növekszik.

Elimináció

A tramadol és metabolitjai főként a vesén át ürülnek.

A paracetamol felezési ideje felnőtteknél kb. 2-3 óra. Gyermeknél rövidebb, újszülötteknél és cirrhotikus betegeknek pedig valamivel hosszabb. A paracetamol főként glükuro- és szulfo-konjugált származékok dózisfüggő képződése útján eliminálódik. A paracetamolnak kevesebb mint 9%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Veseelégtelenségben mindkét vegyület felezési ideje megnyúlik.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat:

Jelen kérelem alapja a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése, melynek alapján a Doloroport 37,5 mg/325 mg tablettá, mint a referencia-készítmény Zaldiar® 37,5 mg/325 mg filmtablettá generikuma kerül forgalomba.

Ennek alátámasztására a kérelmező benyújtott egy egyszeri dózisú bioegyenértékűségi vizsgálatról szóló jelentést, amelyben 75 mg/650 mg hatáserősségű tesztkészítményt hasonlítottak össze 2 tablettá Zaldiar® 37,5mg/325mg filmtablettával, mint referencia-gyógyszerrel egészséges önkéntesekben, éhomi adagolás után.

A vizsgálatot a Good Clinical Practice (GCP) előírásai szerint végezték.

A mért farmakokinetikai paraméterek:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-t} és C_{max} ;
- másodlagos paraméterek: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{t-\infty}$, Kel , t_{max} , $t_{1/2}$ és biztonságosság.

Statisztika analízist végeztek szekvenciára, periódusra, szekvencián belüli vizsgálati alanyra, valamint a log-transzformált C_{max} és AUC_{0-t} paraméterek kezelés-függésére. A teszt és referencia készítmény log-transzformált C_{max} és AUC_{0-t} paramétereinek 90%-os konfidencia-intervallumának a bioegyenértékűségi útmutató által előírt 80-125%-os intervallumon belül kellett esnie a bioegyenértékűség elfogadásához.

Az eredmények az alábbi táblázatban láthatók.

Farmakokinetikai paraméter	Arány (teszt/referencia)	Konfidencia-intervallum
Paracetamol		
AUC _t	103,176	100,259-106,178
C _{max}	93,726	83,529-105,167
S-Tramadol		
AUC _t	107,363	103,361-111,521
C _{max}	102,382	96,733-108,361
R-Tramadol		
AUC _t	107,363	102,641-111,102
C _{max}	102,008	96,567-107,755

Mindhárom hatóanyag (paracetamol, S-tramadol, R-tramadol) esetében mind az AUC_t mind a C_{max} értékek log-transzformált arányainak konfidencia intervalluma a bioegyenértékűségi kritériumokon belül volt.

Biowaiver

Mivel a Kérelmező a 37,5mg/325mg hatáserősség engedélyezését kérte, ezért erre a hatáserősségre biowaivert kért.

A vonatkozó útmutató (Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*, section 4.1.6.) alapján a biowaiver más hatáserősségre megadható, amennyiben:

- a gyógyszerkészítmények gyártója és gyártási eljárása megegyezik,
- a hatóanyagok farmakokinetikája lineáris a terápiás tartományon belül,
- a különböző hatáserősségek minőségi összetétele ugyanaz,
- a különböző hatáserősségek formulálása dózis-tömeg arányos így az összetevők aránya ugyanaz,
- a további hatáserősségek és a biobatch kioldódási profilja azonos körülmények között hasonló.

Mivel a megkövetelt összes kritérium teljesült, a biowaiver a 37,5 mg/325 mg tramadol/paracetamol hatáserősségre megadható.

IV.3 Farmakodinámia

A tramadol centrálisan ható opioid fájdalomcsillapító. A μ -, δ - és κ -opioid receptorokon ható nem szelektív, tiszta agonista, amely nagyobb affinitással kötődik a μ -receptorhoz. Fájdalomcsillapító hatásához hozzájárul még a noradrenalin idegsejtekbe történő visszavételének gátlása, és a szerotonin-felszabadulás fokozása.

A tramadol köhögéscsillapító hatású. A morfinnal ellentétben a tramadol fájdalomcsillapító adagjainak széles tartományban nincs légzésdepressziós hatása. A gastrointestinalis motilitást is kevésbé befolyásolják. A szív-érrendszerre gyakorolt hatások enyhébbek. A tramadol hatáserőssége a beszámolók szerint a morfinénak az 1/10 - 1/6 része.

A paracetamol (acetaminophen) a minor analgetikumok közé tartozik. Valószínűleg a ciklooxygenáz (COX) enzimet gátolja, de a nem-szteroid gyulladásgátlóktól eltérően gyulladásgátló és ulcerogén hatással nem rendelkezik. Terápiás hatásai a fájdalom- és lázcsillapítás, melyekért egyes irodalmi adatok szerint a COX-3 enzim gátlása felelős. A COX-3 enzim léte nem egyértelműen bizonyított.

II.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak.

II.5 Klinikai biztonságosság

A tramadol mellékhatásprofilja jól ismert. A generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a hányinger és a szédülés: mindkettő a betegeknek több mint 10%-ánál előfordul. Gyors intravénás beadás esetén nagyobb a mellékhatások előfordulási gyakorisága, ezért ezt kerülni kell. Gyakran előfordul még a fejfájás, szomnolencia, székrekedés, szájszárazság. A tramadol görcskeltő potenciálja a többi opioidhoz képest kissé nagyobb, csak jól kézben tartott epilepszia esetén, akkor is fokozott óvatossággal alkalmazható.

A paracetamol terápiás dózisban jól tolerált hatóanyag. A paracetamol nemkívánatos hatásai ritkák, de felléphet túlérzékenység, beleértve a bőrkiütést is. Beszámoltak vérképváltozásokról, beleértve a thrombocytopeniát és agranulocytosist, de ezek nem feltétlenül álltak ok-okozati összefüggésben a paracetammal. Májtoxikus hatása dóziszfüggő, napi 7 g dózis felett súlyos májelégtelenség lép fel, melynek oka a paracetamoltól a CYP enzimek közreműködésével létrejövő N-acetil-benzokinon metabolit glutathion depletáló hatása. A redukált glutathion depléciója következtében a szabadgyök elimináció nagymértékben lelassul és a májsejtek az oxidatív stressz következtében elpusztulnak. Ez a hatás elméletileg a citokróm P450 monooxygenázok indukciója esetén kisebb dózisoknál is felléphet. A napi maximális adag paracetamol monokomponens készítmények esetén nem lehet több 4 g-nál, paracetamol/tramadol kombinációkban 2600 mg-nál.

A tramadol/paracetamol kombináció biztonságosságát nagyobb mértékben a tramadol határozza meg. A leggyakoribb mellékhatások megegyeznek a tramadol monokomponens készítmények mellékhatásaival.

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-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 összefoglaló táblázata</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Görcsök, epilepsziás rohamok és görcsrohamok arra hajlamos betegeknél. Lelki vagy fizikai függőség (beleértve a függőséget, gyógyszerrel való visszaélést, helytelen használatot és a megvonási tüneteket). Szerotonin toxicitás szerotonerg gyógyszerekkel történő együttadás során. Véletlen túladagolás. Súlyos bőrreakciók (beleértve a toxikus epidermális nekrolízist és a Stevens-Johnson szindrómát). Súlyos és mérsékelt májkárosodás. Veseelégtelenség / dialízis. Alacsony vércukorszint (hipoglikémia).
Fontos lehetséges kockázatok	A magzatot és újszülöttet érintő kockázat terhesség és szoptatás alatti gyógyszeresedés esetén
Hiányzó információ	Alkalmazás 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél

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 intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk; vényhez kötött kiadhatóság) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

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

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása elegendő, egyéb humán klinikai vizsgálat elvégzése nem szükséges.

A benyújtott bioekvivalencia vizsgálat adatai alapján a Doloroport 37,5mg/325mg tableta bioegyenértékűsége az originátorral bizonyított. Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány egy tablettában 37,5 mg tramadol-hidrokloridot és 325 mg paracetamolt tartalmazó generikus készítmény. A kért javallat: mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom tüneti kezelése. Használatát olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom a kezelőorvos szerint a tramadol és a paracetamol kombinációját igényli.

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

A kérelmező a Doloroport 37,5 mg/325 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolta. A referencia-készítmény a Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmtabletta (Grünenthal) volt.

A tramadol/paracetamol kombinációra 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: