

## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Doloryn**  
**500 mg tabletta**

**(metamizol-nátrium-monohidrát)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: STADA Arzneimittel AG**

**Kelt: 2021.11.05.**

## TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....	4
Tudnivalók a Doloryn alkalmazása előtt.....	5
Hogyan kell alkalmazni a Doloryn-t?.....	9
Lehetséges mellékhatások .....	11
Hogyan kell a Doloryn-t tárolni?.....	14
Tudományos összefoglaló .....	15
I.    BEVEZETÉS.....	16
II.   MINŐSÉGI SZEMPONTOK.....	17
II.1    Bevezetés .....	17
II.2    Hatóanyag - metamizol-nátrium monohidrát .....	17
II.2    Gyógyszerkészítmény .....	18
II.3    A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....	19
III.  NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK .....	20
III.1    Bevezetés.....	20
III.2    Farmakológia.....	20
III.3    Farmakokinetika.....	20
III.4    Toxicológia .....	20
III.5    Környezetterhelési kockázatbecslés .....	21
III.6    A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....	21
IV.   KLINIKAI SZEMPONTOK .....	22
IV.1    Bevezetés.....	22
IV.2    Farmakokinetika.....	22
IV.3    Farmakodinámia.....	22
IV.4    Bioekvivalencia .....	22
IV.5    Klinikai hatásosság.....	23
IV.6    Klinikai biztonságosság.....	23
IV.7    Farmakovigilancia.....	24
IV.7.1    A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	24
IV.7.2    Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	24
IV.8    A klinikai szempontok megbeszélése.....	24
V.    VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT.....	25

V.1	Összefoglalás.....	25
V.2	Osztályozás.....	25
V.3	Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	25
VI.	Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	26

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelt a Doloryn 500 mg 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 STADA Arzneimittel AG.

A készítmény hatóanyaga a metamizol-nátrium, melyből a Doloryn tablettánként 500 mg-ot tartalmaz metamizol-nátrium-monohidrát formában.

Egyéb összetevők: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, makrogol 6000, kroszpovidon (A típusú), magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

A Doloryn 500 mg tabletták (továbbiakban Doloryn) fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos tabletták, az egyik oldalon bemetszéssel. Átmérője körülbelül 12,5 mm, vastagsága körülbelül 4 mm. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A készítmény buborékcsomagolásban, 6 , 10 , 20 , 30 , 50 vagy 60 db tablettát tartalmazó kiszerelésekben kerülhet kereskedelmi forgalomba.

A metamizol egy pirazon-származék, amely erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító és görcsoldó hatású.

A Doloryn 15 éves vagy annál idősebb serdülők és felnőttek számára javallott az alábbi esetekben:

- sérüléseket vagy műtéti beavatkozásokat követő akut, súlyos fájdalmak;
- kólikás fájdalmak;
- daganat okozta fájdalmak;
- egyéb akut vagy krónikus, súlyos fájdalmak, ahol más terápiás módszerek ellenjavalltak;
- egyéb kezelésekre nem reagáló, magas láz.

Az adagot a fájdalom vagy a láz intenzitása, és a Doloryn-ra adott, az egyéni érzékenységtől függő válasz alapján kell meghatározni. Alapvető fontosságú, hogy a fájdalmat és a lázat csillapító legkisebb adagot kell választani.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudnivalók a Doloryn alkalmazása előtt

### Ne szedje a Doloryn-t:

- aki allergiás a metamizolra, más pirazon-származékokra (pl. propifenazonra, fenazonra), illetve pirazolidin-származékokra (pl. fenilbutazonra, oxifenilbutazonra) – ebbe beleértendőek azon betegek is, akiknél pl. bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése (agranulocitózis) alakult ki ezen hatóanyagok bevitelét követően – vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.
- akinek tudomása van arról, hogy szervezete nem tolerálja a fájdalomcsillapítókat (fájdalomcsillapító szer okozta asztmája van, vagy csalánkiütéses/angioödémás (vizenyős duzzanatot okozó) típusú reakciója alakul ki fájdalomcsillapító hatására). Ez azokra a betegekre is vonatkozik, akiknél hörgőgörcs (az alsó légutak hirtelen szűkülete) vagy egyéb túlérzékenységi reakciók alakulnak ki, amikor fájdalomcsillapítót, például szalicilátokat és paracetamolt, vagy egyéb, nem kábító hatású fájdalomcsillapítót, például diklofenákot, ibuprofént, indometacint vagy naproxént szednek.
- akinek csontvelőműködési rendellenessége van, például daganatellenes (citosztatikus) kezelések után.
- akinek vérvérzési zavara van (a vérképzőrendszer megbetegedése).
- akinek veleszületett glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiánya van (örökletes betegség, aminél fennáll a vörösvértestek szétesésének kockázata).
- aki hepatikus porfiriában szenved (a hemoglobinképzés zavarát okozó, örökletes betegség), mert fennáll a porfiriás roham kialakulásának kockázata.
- aki a terhesség utolsó három hónapjában van.
- aki 15 évesnél fiatalabb.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Doloryn a pirazon-származékok közé tartozó metamizolt tartalmaz, amelynek esetében fennáll a ritka, de életveszélyes sokk (hirtelen keringés-összeomlás) és az agranulocitózis (bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése által okozott heveny rendellenesség) kockázata. A Doloryn szedése előtt a beteg konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Súlyos túlérzékenységi reakciók (anafilaktoid/anafilaxiás reakciók)

Ne szedje a Doloryn-t:

- aki túlérzékenységet (anafilaxiás reakciót) mutat a Doloryn-ra; ebben az esetben fennáll annak a jelentős kockázata, hogy más fájdalomcsillapítókra hasonló módon reagál.
- aki allergiás vagy más (immunológiai) védekező reakciókat mutat a Doloryn-ra (pl. agranulocitózis), fennáll annak a kifejezett kockázata, hogy más pirazonokra és pirazolidinokra (kémiai rokon vegyületekre is hasonló módon reagál).
- aki az agranulocitózis (a fehérvérsejtek számának csökkenése), pancitopénia (a fehérvérsejtek, a vörösvértestek és a vérlemezkék számának egyidejű csökkenése) vagy trombocitopénia (a vérlemezkék számának csökkenése) tüneteit tapasztalja, amely kórképek magas lázzal, torokfájással, a száj-, az orr- vagy a torok gyulladásával, orrvérzéssel vagy ínyvérzéssel jellemezhetők, azonnal abba kell hagynia a Doloryn alkalmazását.

Akinél az alábbi rendellenességek/túlérzékenységek fennállnak, a Doloryn-nal szembeni túlérzékenységi reakciók kockázata jelentősen megnőhet:

- a nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel szembeni túlérzékenység (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák), melynek tünete a viszketés és a duzzanat (csalánkiütés, angioödéma).
- rohamokban jelentkező légszomj a hörgők falának összehúzódása miatt (hörgőasztma), különösen, ha egyúttal orrmelléküreg- és arcüreggyulladásban szenved vagy orrpolipja van.
- krónikus csalánkiütés.
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy tartósítószerrel (pl. benzoátok) szembeni túlérzékenység.
- alkohollal szembeni intolerancia, amikor akár kis mennyiségű alkoholra is tüszögéssel, könnyezéssel és súlyos arcpirosodással reagál. Ez az alkoholintolerancia addig még nem diagnosztizált fájdalomcsillapító-intolerancia jele is lehet.

Ha a betegnél a túlérzékenységi reakciók kockázata fokozottan fennáll, a Doloryn-t csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelése után kaphatja. Ha a Doloryn-t ilyen esetekben alkalmazzák a betegnél, akkor szoros orvosi megfigyelés alatt kell állnia, és a sürgősségi ellátásnak elérhetőnek kell lennie.

Különösen a túlérzékeny betegeknél alakulhat ki anafilaxiás reakció. Ezért amennyiben a beteg asztmás beteg vagy hajlamos a túlérzékenységi reakciókra (atopia) fokozott körültekintéssel kell eljárni.

#### Súlyos bőrreakciók

Metamizol-nátrium alkalmazása során beszámoltak a következő életveszélyes bőrreakciókról: Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN). A SJS és a TEN tüneteinek jelentkezése esetén (mint pl. a gyakran hólyagosodással vagy nyálkahártya-elváltozással kísért progresszív bőrkiütés) a Doloryn-kezelést azonnal abba kell hagyni és a későbbiekben sem szabad újra elkezdni.

#### Vérnyomásesés

A Doloryn vérnyomásesést válthat ki. Ennek kockázata növekszik:

- ha a betegnek már eleve alacsony a vérnyomása, ha a szervezete súlyos mértékben ki van száradva vagy ha elégtelen a vérkeringése vagy a keringési elégtelenség korai stádiumában van (pl. szívroham vagy súlyos sérülések esetén),
- ha a betegnek magas láza van.

A Doloryn alkalmazását ilyen esetekben gondosan mérlegelni kell, és a beteget orvosi felügyelet alatt kell tartani. A vérnyomásesés kockázatának csökkentése érdekében szükség lehet megelőző intézkedésekre (pl. a vérkeringés stabilizálására).

Ha a vérnyomásesés elkerülése kritikus fontosságú (például ha súlyos szívkoszorúér-betegségben szenved, vagy jelentős érszűkülete van, ami korlátozza például az agy vérellátását), a Doloryn kizárólag a vérkeringés gondos ellenőrzése mellett alkalmazható.

### Súlyos máj- és vesekárosodás

Vese- vagy májműködési rendellenesség esetén a Doloryn-t csak az előnyök és kockázatok gondos mérlegelését követően, megfelelő elővigyázatossági intézkedések mellett szabad alkalmazni.

### Májbetegségek

Májgyulladást jelentettek metamizolt szedő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek.

Abba kell hagyni a Doloryn alkalmazását, és kezelőorvoshoz kell fordulni, ha májbetegség tünetei jelentkeznek, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrvizketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). A kezelőorvos ellenőrizni fogja a májfunkciókat.

Ne szedje a Doloryn-t, akinél a metamizol-tartalmú gyógyszer szedése során korábban jelentkezett már májbetegség.

### Idősek

Időskorúak esetében a metamizol-nátrium bomlástermékeinek kiürülése lelassulhat.

### **Egyéb gyógyszerek és a Doloryn**

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

### **Milyen egyéb gyógyszerek befolyásolják a Doloryn hatását?**

Ismert, hogy a pirazonok csoportjába tartozó hatóanyagok (amelybe a metamizol-nátrium is tartozik) kölcsönhatásba léphet az alábbi hatóanyagokkal:

- klórpromazin (a pszichés betegségek bizonyos tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer). A metamizol és a klórpromazin egyidejű alkalmazása súlyosan alacsony testhőmérsékletet okozhat.
- a vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (véralvadásgátlók),
- magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek (kaptopril),
- pszichés betegségek kezelésére használt gyógyszerek (lítium),
- daganatok és bizonyos reumatikus problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek (metotrexát),
- vizelethajtók (triamterén),
- vérnyomáscsökkentők és vizelethajtók (diuretikumok), mivel megváltozhat ezen gyógyszerek hatásossága.

A metamizol-nátrium csökkentheti az acetyl-szalicilsav (ASA) vérlemezkékre gyakorolt hatását. Ha a beteg alacsony dózisu acetyl-szalicilsavat szed a szív védelmére, akkor a Doloryn fokozott óvatossággal alkalmazható.

### **Milyen egyéb gyógyszerek hatását befolyásolja a Doloryn?**

- A metamizol csökkentheti a ciklosporin (az immunrendszer működésének elnyomására használt gyógyszer) vérszintjeit. Együttadás esetén szükség lehet a ciklosporin dózisének növelésére.
- bupropion, depresszió kezelésére szolgáló vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer,
- efavirenz, HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer,
- metadon, tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére,
- valproát, epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer,
- takrolimusz, szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák,
- szertralin, depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer.

### **Terhesség és szoptatás**

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

#### **Terhesség**

A terhesség első három hónapjában történő metamizol-alkalmazással kapcsolatos rendelkezésre álló adatok száma korlátozott, de nem mutatnak magzatkárosító hatást. Bizonyos esetekben, ha más kezelési lehetőség nincs, a metamizol egyszeri adagjainak alkalmazása a terhesség első és második trimeszterében elfogadható lehet, a kezelőorvossal vagy gyógyszerésszel történt megbeszélés, és a metamizol-kezelés előnyeinek és kockázatainak gondos mérlegelése után. Általánosságban azonban a metamizol alkalmazása a terhesség első és második trimeszterében nem ajánlott.

A terhesség harmadik trimeszterében tilos alkalmazni a Doloryn-t az anyai és a magzati szövödmények fokozott kockázata miatt (vérzés és a magzat egy fontos ereinek, az úgynevezett Botallo-vezetéknek a korai záródása miatt, ami normális esetben csak a születés után záródik be).

#### **Szoptatás**

A metamizol bomlástermékei jelentős mennyiségben kiválasztódnak az anyatejbe és a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Ezért a metamizol ismételt alkalmazását különösen kerülni kell szoptatás alatt. A metamizol egyszeri alkalmazásakor javasolt az anyatej gyűjtése és kidobása a gyógyszer bevitelét követően 48 óráig.

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

Az ajánlott adagtartományon belül a készítménynek nincsenek ismert káros hatásai a reakciókészségre és a koncentrációra. Óvintézkedésként azonban – legalábbis a nagyobb adagok alkalmazása esetén – figyelembe kell venni a képességek gyengülésének lehetőségét. Ez fokozottan érvényes alkohol egyidejű fogyasztása esetén.



### **A Doloryn nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 32,7 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz tablettánként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,6 %-ának felnőtteknél.

### **Hogyan kell alkalmazni a Doloryn-t?**

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy a kezelőorvos vagy gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adag a fájdalom vagy a láz súlyosságától, és a Doloryn-ra adott, az egyéni érzékenységtől függő választól függ.

A fájdalom és a láz csillapításához szükséges legkisebb adagot kell választani.

Felnőttek és 15 éves vagy annál idősebb (több mint 53 kg testtömegű) serdülők számára az ajánlott egyszeri adag 1 tabletták (500 mg), legfeljebb 2 tabletták (1000 mg), ami naponta legfeljebb 4-szer, 6-8 óránként alkalmazható. A maximális napi adag 4000 mg (8 tablettának felel meg).

Az egyértelmű hatás 30-60 perccel a szájon át történő alkalmazás után várható.

Az alábbi táblázat az ajánlott egyszeri adagokat és a maximális napi adagokat mutatja, a testtömegtől vagy a kortól függően:

Testtömeg	Kor	Egyszeri adag		Napi maximális adag	
		tabletták	mg	tabletták	mg
> 53	≥ 15 év	1-2	500-1000	8	4000

#### *Gyermekek és serdülők*

A Doloryn nem alkalmazható 15 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Azonos hatóanyagú gyógyszer egyéb gyógyszerformái és hatáserősségei elérhetőek kisebb gyermekeknek; kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### *Idősek és rossz általános egészségi állapotú/vesekárosodásban szenvedő betegek*

Időseknél, legyengült betegeknél és csökkent veseműködésű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

#### *Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek*

Mivel a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a kiválasztás csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Az adag módosítására csak rövid távú kezeléseknél nincs szükség. Hosszú távú kezelésre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

#### Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert szájon át kell alkalmazni. A tablettákat szétrágás nélkül, elegendő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell bevenni.

### Az alkalmazás időtartama

Ez a gyógyszer csak rövid időtartamú kezelésre szolgál.

A Doloryn-kezelés ne tartson 3 napnál hosszabb ideig, csak akkor, ha a beteg kifejezetten további tanácsot kért erről egy orvostól vagy fogorvostól. Akinél a tünetek 3 napnál tovább is fennállnak, forduljon orvoshoz.

### **Ha az előírtnál több Doloryn-t vett be**

Haladéktalanul keresse fel orvosát, akinél a túladagolás alábbi tüneteinek bármelyike jelentkezik:

- hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- szédülés
- álmoság (aluszékonyság)
- eszméletvesztés
- görcsrohamok
- vérnyomásesés, ami súlyos esetben sokkot (a keringés hirtelen összeomlását) idézhet elő)
- szívritmuszavar (tahikardia) (szabálytalan és esetenként gyors szívdobogás).

Túladagolás esetén azonnal orvoshoz kell fordulni, hogy mielőbb megtehessek a megfelelő ellenintézkedéseket!

Nagyon nagy adagok alkalmazása után egy ártalmatlan bomlástermék (a rubazonsav) kiválasztódása vörösre színezhets a vizeletet.

### **Ha elfelejtette bevenni a Doloryn-t**

A beteg a kihagyott adag pótlására ne alkalmazzon kétszeres adagot!

Ha bármilyen további kérdés merül fel a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, a kezelőorvos vagy gyógyszerész segítségét szükséges kérni.

## **Lehetséges mellékhatások**

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

### **Hagyja abba a Doloryn alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, akin az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:**

A Doloryn leggyakoribb mellékhatásai az allergiás (túlérzékenységi) reakciók. A legfontosabb a sokk (hirtelen keringési összeomlás) és az agranulocitózis (bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése). Ezek a reakciók ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 -nél jelentkezhetnek) vagy nagyon ritkán (10 000 beteg közül legfeljebb 1 -nél jelentkezhetnek), de életveszélyesek. Ezek a tünetek annál is előfordulhatnak, aki a metamizol-nátriumot korábban szövődmények nélkül szedte.

Émelygés (hányinger, hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrvizketés, bőrkiütés vagy fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Ezek a tünetek májkárosodás tünetei lehetnek.

### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 -et érinthet)**

#### A bőrt és a nyálkahártyát érintő reakciók

Bíborszínű vagy mélyvörös, részben hólyagos bőrkiütések (fix gyógyszerkiütés).

#### Vérnyomáseséssel járó reakciók

Vérnyomásesés (átmeneti hipotóniás reakció). Ezt okozhatja a gyógyszer közvetlen hatása, és nem jár együtt a túlérzékenységi reakciók egyéb jeleivel. Ilyen reakció csak ritkán idéz elő súlyos vérnyomásesést. A vérnyomáseséssel járó reakció kockázata fokozott lehet nagyon magas láz (hiperpirexia) esetén.

A hirtelen vérnyomásesés jellemző tünetei a szapora szívverés, sápadtság, remegés, szédülés, hányinger és eszméletvesztés.

### **Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 -et érinthetnek)**

#### Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

A túlérzékenységi reakciók ritkák, de nagyon ritkán (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet) súlyos és életveszélyes lefolyásúak lehetnek. Ezek a gyógyszer bevétele után órákkal később is kialakulhatnak, azonban elsősorban a gyógyszer bevétele utáni első órában fordulnak elő.

Az enyhe allergiás (túlérzékenységi) reakciók tünetei:

- bőr- és nyálkahártya-reakciók (pl. viszketés, égő érzés, bőrpír, csalánkiütés, duzzanat)
- légszomj
- emésztőrendszeri panaszok (pl. émelygés, emésztési problémák, hányás).

Ezek az enyhébb reakciók súlyosabb formát ölthetnek:

- a test egészére kiterjedő csalánkiütések
- a bőr és a nyálkahártyák súlyos mértékű duzzanata (angioödéma; benne a gége környékének duzzanatával)
- súlyos hörgőgörcs
- szívritmuszavarok
- a vérnyomás esése (amelyet esetenként vérnyomás-emelkedés előz meg)
- a keringés összeomlása (sokk).

A fájdalomcsillapítók által kiváltott asztmában (fájdalomcsillapító szer okozta asztma-szindrómában) szenvedő betegeknél az intolerancia rendszerint rohamokban jelentkező légszomj formájában nyilvánul meg.

#### A bőrt és a nyálkahártyát érintő reakciók

Bőrkiütés (foltos-dudoros (makulopapulózus) kiütések).

#### A vérképzőrendszert érintő reakciók

Ritkán csökkent fehérvérsejtszám (leukopénia) alakulhat ki a vérben.

Ezek a reakciók akkor is előfordulhatnak, ha a metamizol-nátriumot korábban szövődmények nélkül szedte. A gyógyszer szedésének azonnali abbahagyása nélkülözhetetlen előfeltétele az állapot rendeződésének.

### **Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)**

#### A vérképzőrendszert érintő reakciók

Nagyon ritkán (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet) bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése (agranulocitózis) vagy a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia) alakulhat ki. Ezek a reakciók akkor is előfordulhatnak, ha a metamizol-nátriumot korábban szövődmények nélkül szedte.

Az agranulocitózis kockázata fokozódik, ha a metamizol-nátrium szedése egy hétnél tovább tart.

Az agranulocitózis jellemző tünetei az alábbiak:

- szájüregben, orrban, torokban, a nemi szerveken, illetve végbéltájékon kialakuló nyálkahártya-gyulladás
- torokfájás
- nyelési nehézség
- magas láz
- hidegrázás.
- a nyirokcsomók csak csekély mértékben vagy egyáltalán nem duzzadnak meg.

Antibiotikumokat (fertőzés elleni gyógyszereket) szedő betegeknél ezek a tünetek azonban minimálisak lehetnek. Általános egészségi állapotának hirtelen romlása az agranulocitózis jele lehet.

A gyógyszer szedésének azonnali abbahagyása nélkülözhetetlen előfeltétele az állapot rendeződésének. Ezért az agranulocitózis jeleinek mutatkozása esetén a Doloryn szedését azonnal abba kell hagyni még a laboratóriumi vizsgálatok eredményei megérkezése előtt.

### A bőrt és a nyálkahártyát érintő reakciók

Nagyon ritkán úgynevezett Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) fordulhat elő.

Ha az SJS vagy a TEN jelei vagy tünetei (kierjedt bőrkiütés gyakran hólyagosodással vagy nyálkahártya-elváltozásokkal kombinálva) alakulnak ki, a Doloryn-kezelést azonnal abba kell hagyni, és nem szabad folytatni.

### Egyéb reakciók

Nagyon ritkán, különösen a keringő vértérfogat csökkenése, a kórtörténetben szereplő vesebetegség, illetve túladagolás esetén, az alábbi mellékhatások alakulhatnak ki:

- a veseműködés károsodása túlságosan csekély vizelet-termeléssel vagy annak teljes hiányával
- fehérje ürülése a vizelettel
- vesegyulladás.

### **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

#### Allergiás (túlérzékenységi) reakciók

Anafilaxiás sokk.

Azonnal kérjen orvosi segítséget, akinél a sokk első tünetei jelentkeznek, mint például:

- hideg verejtékezés
- szédülés
- kábultság
- a bőr elszíneződése
- szorító érzés a mellkasban.

### A vérképzőrendszert érintő reakciók

Vérszegénység egyidejű csontvelőműködési zavarral (aplasztikus anémia) és vérszegénység csökkent fehérvérsejtszámmal és csökkent vérlemezkesszámmal (pancitopénia) között halálos kimenetelű esetek is előfordulhatnak.

Az aplasztikus anémia és a pancitopénia jelei a következők

- általános kellemetlen érzés
- fertőzés
- nem múló láz
- vérömlenyek
- vérzés
- sápadtság.

Májgyulladás, a bőr és a szemfehérje besárgulása, emelkedett májenzimszintek a vérben.

A vizelet vörös elszíneződését okozhatja a metamizol egy ártalmatlan bomlásterméke, a rubazonsav.

## ***Ellenintézkedések***

### **Sokk**

A sokk figyelmeztető jelei közé tartoznak az alábbiak: hideg verejtékezés, szédülés, kábultság, hányinger, a bőr elszíneződése és légszomj. Egyéb tünetek az arc duzzanata, a viszketés, a mellkasi szorító érzés, a szapora pulzus és a hidegérzet a karokban és a lábokban (a vérnyomás kritikus mértékű esése). Ezek a tünetek már egy órával a Doloryn bevitelét követően is jelentkezhetnek.

**A sokk első jeleinek észlelésekor azonnal orvosi segítséget kell kérni!**

Amíg az orvos megérkezik, a felsőtest legyen vízszintes helyzetben és a láb legyen felpolcolva. A hidegrázás megelőzése érdekében a beteg legyen betakarva.

### *Agranulocitózis*

Nem szedheti tovább a Doloryn-t, akinél az alábbi tünetek bármelyike előfordul:

- az általános egészségi állapot váratlan romlása
- csillapíthatatlan vagy kiújuló láz
- fájdalmas nyálkahártya-elváltozások, különösen a szájüregben, az orrban és a torokban.

A beteg állapota orvosi segítséget igényelhet. A fentiek előfordulása esetén orvost kell hívni számára.

A Doloryn szedését még azelőtt abba kell hagyni, mielőtt a laboratóriumi vizsgálatok (vérsüllyedés, vérkép) eredményei elkészülnek.

### *Fix gyógyszer-okozta kiütés*

A fix gyógyszer okozta kiütés mélykék vagy sötétvörös színű bőrkiütés, néha hólyagosodással. A Doloryn-t nem szabad tovább szedni, ha bőrelváltozások alakulnak ki.

A beteg állapota orvosi segítséget igényelhet. A fentiek előfordulása esetén orvost kell hívni számára.

## **Hogyan kell a Doloryn-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

**Ez a modul a Doloryn 500mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. június 14-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

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

A készítmény hatóanyaga: metamizol-nátrium monohidrát.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Stada Arzneimittel AG.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Doloryn 500mg tabletták forgalomba hozatalát.

A Doloryn 500mg tabletták terápiás javallata:

- sérüléseket vagy műtéti beavatkozásokat követő akut, súlyos fájdalmak
- kólikás fájdalmak
- daganat okozta fájdalmak
- egyéb akut vagy krónikus, súlyos fájdalmak, ahol más terápiás módszerek nem javallottak
- egyéb kezelésekre nem reagáló magas láz.

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



## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A kérelmező az az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A Doloryn 500 mg tableta gyógyszerkészítmény hatóanyaga metamizol-nátrium monohidrát.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia készítmény a Novalgin 500 mg filmtabletta (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) volt.

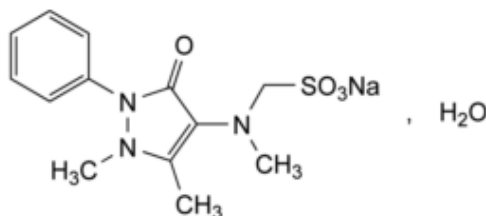
### II.2 Hatóanyag - metamizol-nátrium monohidrát

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

Nemzetközi szabadnév (INN): Metamizole sodium monohydrate

Kémiai név: Sodium [(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)(methyl)amino]methanesulfonate monohydrate

Szerkezet



A metamizol-nátrium monohidrát fehér vagy csaknem fehér kristályos por. Nagyon jól oldódik vízben, oldódik etanolban, gyakorlatilag nem oldódik metilén-kloridban.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz maradék oldószerekre és elemzennyezőkre vonatkozóan.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján 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 Tanúsítványon 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.2 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos tablettá, az egyik oldalán bemetszéssel. Átmérő: körülbelül 12,5 mm. Vastagság: körülbelül 4 mm.

Csomagolása: PVC//Al buboréksomagolás.

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

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, makrogol 6000, kroszpovidon (A-típus), magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratit időt. A készítmény a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

### **II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Doloryn 500 mg tablettá minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratit idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A metamizol-nátrium farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a 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 metamizol az egyéb fájdalomcsillapító szerek csoportjába tartozó pyrazolon származék, hatását feltehetőleg a prosztaglandin-szintézis centrális és perifériás gátlásán keresztül fejti ki. Fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatással rendelkezik valamint mérsékelt gyulladáscsökkentő hatású vegyület.

#### III.3 Farmakokinetika

Orális alkalmazás után majdnem teljesen felszívódik, mind állatban, mind emberben. A metamizol orális biohasznosulása 80% körüli. A 4-MAA (4-metilaminoantipirin) aktív metabolit a cerebrospinális folyadékban kimutatható. A metamizol prodrug, mely a bélben hidrolizálódik 4-MAA-né, mely a CYP3A4 enzimén keresztül metabolizálódik. 90%-a ürül a vizelettel metabolitok formájában. A metabolitok a maximális plazmakoncentrációt 30-90 perc után érik el.

#### III.4 Toxikológia

##### Szubkrónikus/krónikus toxicitás

Különböző fajokon végeztek szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatokat. Patkányoknak adtak per os 100-900 mg/ttkg metamizol-nátriumot 6 hónapon keresztül. A legnagyobb dózisonál (900 mg/ttkg) 13 hét múlva a retikulocitaszám és az Ehrlich-testek számának emelkedését figyelték meg.

##### Mutagenitás és karcinogenitás

Ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre metamizolról az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálati rendszerekben végzett vizsgálatokból.

##### Reprodukciós toxicitás

Patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitási vizsgálatokban nem találtak teratogén hatásra utaló bizonyítékot.

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

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00).

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

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

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A metamizol az egyéb fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó hatóanyag, a láz és fájdalom csillapítására évtizedek óta használt hatásos szer.

A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

### IV.2 Farmakokinetika

Per os adva a metamizol a bélfalban nem-enzimatis módon hidrolizálódik aktív metabolitokká, melyek közül a legjelentősebb a 4 -metilaminoantipirin. A metabolitok a plazma csúcs-koncentrációt 30-90 perc után érik el. Orális biohasznosulása megközelíti a 100 %-ot. A plazmafehérjékhez kevésbé kötődik, a 4-MAA (4-metilaminoantipirin) teljes proteinkötődése 58 %, a 4-AA (4-aminoantipirin) esetében ez 48 %.

Főleg a vesén keresztül választódik ki inaktív metabolitjai formájában.

### IV.3 Farmakodinámia

A metamizol az egyéb fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó hatóanyag, a láz és fájdalom csillapítására évtizedek óta használt hatásos szer. A metamizol-nátrium rendelkezik a leg-erősebb fájdalomcsillapító hatással az összes pirazonon-származék közül. Gátolja a prosztaglandin-szintézist, valamint bizonyos mértékben a COX-1 és COX-3 enzimeket is. A metamizolnak spazmolitikus hatást is tulajdonítanak.

### IV.4 Bioekvivalencia

A beadvány bioekvivalencia vizsgálaton alapul, mely a bioekvivalencia guideline (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) alapján elfogadható.

A bioekvivalencia vizsgálatot a Novalgin filmtablettával készítménnyel végezték (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Németország).

A vizsgálat *modellje*: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú, kereszttezett éhgyomri vizsgálat, legalább 7 nap kimosási periódussal, egészséges felnőtt önkéntesekben.

### Adminisztratív információk:

*Klinikai vizsgálóhely:* Section for Clinical Trials for Bioavailability and Bioequivalence of Medicinal Products, Clinic for Internal Diseases at MHAT Tokuda Hospital Sofia AD, 1407 Sofia, Bulgaria

*Bioanalitikai értékelés:* Anapharm Europe S.L.U., 08038 Barcelona, Spanyolország

*Statisztikai elemzés:* CCDRD AG (Cooperative Clinical Drug Research and Development), 15366 Hoppegarten, Németország

### Alkalmazott statisztikai módszerek:

Az érvényben levő bioekvivalencia guideline-nak megfelelően végezték el a Teszt és Referencia kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és statisztikai összehasonlításukat.

Bioekvivalencia kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt és referencia kezelések LS (least squares) átlagai arányának 90 %-os konfidencia intervalluma benne van a 80.00 -125.00 %-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

Mindkét vizsgálati készítmény biztonságosnak bizonyult és jól tolerálták a vizsgálatba bevont önkéntesek.

Az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  értékek a 80.00-125.00% intervallumba estek.

4-METHYLAMINOANTIPYRINE (n=24)				
Variable	method	point estimator	confidence intervals	CV(%)
AUC(0-t) (ratio test/reference)	ANOVA-log	102.71%	96.54% - 109.28%	12.56%
Cmax (ratio test/reference)	ANOVA-log	100.47%	94.55% - 106.75%	12.28%

Ennek alapján a Doloryn 500mg tableta bioegyenértékűsége a referencia-készítménnyel bizonyítottan tekinthető.

### IV.5 Klinikai hatásosság

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták.

### IV.6 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását publikált adatok igazolják. Legkockázatosabb mellékhatása az agranulocytosis, melyet genetikai tényezők befolyásolnak.

## IV.7 Farmakovigilancia

### IV.7.1 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.7.1.1 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.1 Alírási dátuma: 2020.12.17

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs
Fontos lehetséges kockázatok	Gyógyszer-okozta májkárosodás
Hiányzó információ	Nincs

A kockázatkezelési tervben nem szerepelnek releváns gyógyszerbiztonsági aggályok, mivel a kockázatkezelési tervben csak olyan azonosított és lehetséges kockázatokat, illetve hiányzó információkat szükséges feltüntetni, melyek további farmakovigilancia tevékenység elvégzését és kiegészítő kockázatcsökkentő eszközök alkalmazását teszik szükségessé az EU-ban.

#### IV.7.1.2 Farmakovigilancia terv

Rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignáldetekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

#### IV.7.1.3 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.7.2 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 Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## IV.8 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése.



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

### V.1 Összefoglalás

A beadvány a metamizol-nátrium monohidrát generikus készítménye, melynek kért javallata erős fájdalomcsillapítás, lázcsillapítás és görcsoldó hatás.

A Doloryn 15 éves vagy annál idősebb serdülők és felnőttek számára javallott az alábbi esetekben:

- sérüléseket vagy műtéti beavatkozásokat követő akut, súlyos fájdalmak;
- kólikás fájdalmak;
- daganat okozta fájdalmak;
- egyéb akut vagy krónikus, súlyos fájdalmak, ahol más terápiás módszerek ellenjavalltak;
- egyéb kezelésekre nem reagáló, magas láz.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia készítmény a Novalgin 500 mg filmtabletta (Sano-fi-Aventis Deutschland GmbH) volt.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is 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:
MAH-transzfer kérelem	38541/2021	igen	2021.06.14	2021.06.22	Engedélyezve	nem