



**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:**

**Metamizol-Meditop**

**500 mg tableta**

**(metamizol-nátrium-monohidrát)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.**

**Kelt: 2020. május 12.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	10
I. Bevezetés .....	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	12
II.2 Hatóanyag .....	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 Bioegyenértékűség .....	17
IV.3 Farmakodinámia .....	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás .....	20
V.2 Osztályozás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	20

**MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Metamizol-Meditop 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 Meditop Gyógyszeripari Kft.

A készítmény hatóanyaga 500 mg metamizol-nátrium-monohidrát tablettánként.

Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, karboxilmetilcellulóz-nátrium, povidon, magnézium-sztearát, talkum.

Fehér, hosszúkás, minkét oldalán domború felületű tabletták, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán „500” jelzéssel, PVC/PVdC//Al átlátszatlan buborékcsomagolásban és dobozban.

A Metamizol-Meditop tabletták (a továbbiakban: Metamizol-Meditop) erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalok és láz csillapítására szolgálnak. A beadást követően rövid időn belül csökkentik a lázat, hatása legalább 4-6 órán keresztül tart.

### Tudnivalók a Metamizol-Meditop alkalmazása előtt

Ne szedje a Metamizol-Meditop-ot

- aki allergiás a gyógyszer hatóanyagára, a metamizolra, illetve ugyanezen vagy hasonló gyógyszercsoportba (pirazon-származékok vagy pirazolidinek) tartozó egyéb készítményre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek jelentősen csökkent fehérvérsejtszáma ( $<1500/\text{mm}^3$ ), illetve korábban bármilyen okból bekövetkezett jelentős fehérvérsejtszám-csökkenés esetén,
- akinek károsodott a csontvelőműködése esetén (pl. daganatellenes kezelést követően) vagy a vérképző szervrendszer betegsége esetén,
- akinél a fájdalomcsillapítók – mint az acetilszalícilsav, paracetamol, diklofenák, ibuprofén, indometacin, naproxén – hörgőgörcsöt vagy más túlérzékenységi reakciót (pl. csalánkiütés, ornyálkahártya-gyulladás, vizenyő) váltottak ki,
- aki bizonyos anyagcsere betegségekben, mint például hepatikus porfíria (porfíriás rohamok kiváltásának kockázata miatt), valamint örökletes glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-enzim-hiány szenved,
- aki terhessége utolsó három hónapjában van,
- a 10 évnél fiatalabb vagy 30 kg-os testtömeg alatti gyermek (neki – hatásereje miatt – a Metamizol-Meditop nem adható),
- a 3 hónaposnál fiatalabb gyermeknek, illetve 5 kg-nál kisebb testtömegű csecsemőnek metamizol-nátrium egyáltalán nem adható.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Metamizol-Meditop tabletta alkalmazása előtt konzultálni kell a kezelőorvossal vagy gyógyszerésszel.

A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a lehetősége különösen magas és ezért fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- asztmában, különösen az asztmát kísérő, polippal együtt járó orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő betegeknél,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

Kórosan alacsony fehérvérsejtszám esetén figyelembe kell venni, hogy a metamizol ritkán kórosan alacsony fehérvérsejtszámot okozhat, ami akár halálos kimenetelű is lehet. Nem függ az adagtól és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. Akinél a csökkent fehérvérsejtszámra utaló tünetek (láz, hidegrázás, torokfájás és szájüregi fekély) bármelyike jelentkezik, az a kezelést azonnal hagyja abba és forduljon orvoshoz.

Kóros vércépre (a vörös- és fehérvérsejtek, és a vérlemezkék alacsony száma) utaló tünetek pl. az általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, bőrvérzések, vérzés, sápadtság esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és orvoshoz kell fordulni.

Súlyos bőrreakciók esetén, amelyeket szintén a metamizol válthat ki (a tünetekre különösen a kezelés első heteiben kell figyelni: pl. gyakori hólyagosodással vagy nyálkahártya-elváltozással kísért kiterjedt bőrkiütés, -hámítás), a kezelést azonnal abba kell hagyni és orvoshoz fordulni, majd a későbbiekben sem szabad a gyógyszert újra alkalmazni.

Szigorú orvosi ellenőrzés szükséges a következő esetekben:

Egyedileg előforduló, vérnyomáseséssel járó reakciók esetén:

- alacsony vérnyomású betegeknél,
- keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség esetén, melynek tünetei: fizikai terhelésre létrejövő légszomj vagy nehézlégzés, fáradékonyság, csökkent teljesítő képesség, kétoldali boka- és lábszárduzzadás (ödéma), gyakori éjszakai vizeletürítés,
- folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Idősek és rossz általános egészségi állapotú legyengült betegek: időseknél, legyengült betegeknél és csökkent veseműködésű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökken, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Máj és vesebetegség esetén csak orvosi felügyelet alatt, orvosi javaslatra ajánlott a Metamizol-Meditop-ot szedni, és az öngyógyyszerelés kerüendő.

Ha feltétlenül szükséges a Metamizol-Meditop adása, akkor az adag csökkentésére ugyan nincs szükség, de a lehető legrövidebb idejű alkalmazása ajánlott mert ez idáig nincs elegendő tapasztalat máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél a metamizol hosszú távú alkalmazására vonatkozóan,

## Gyermekek

A Metamizol-Meditop nem ajánlott 10 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel egy fél tableta 250 mg fix mennyiségű metamizol-t tartalmaz és a tableta tovább nem osztható. Egyéb gyógyszerformák/hatásereősítők elérhetők, amelyek megfelelően adagolhatók kisebb gyermekeknek.

## Egyéb gyógyszerek és a Metamizol-Meditop tableta

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Együttes adagolását kerülni kell metotrexáttal (egyes daganatos betegségek, valamint pikkelysömör kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel – különösen idős betegek esetében – a metotrexát szintje túlzottan megnövekedhet a vérben

Óvatossággal alkalmazható együtt az alábbi gyógyszerekkel:

- alacsony adagokban, szív- és érrendszeri betegségekben megelőzésre szedett acetilszalicilsavval, mivel csökkenhet az acetilszalicilsav vérrögződést gátló hatása,
- bupropionnal (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel a bupropion vérszintje csökkenhet,
- ciklosporinnal (szervátültetések során alkalmazott gyógyszer, a beültetett szerv kilökődésének megakadályozására), mivel a ciklosporin vérszintje csökkenhet.

A Metamizol-Meditop egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Alkalmazása alatt szeszital fogyasztása kerülendő, mivel az alkohol hatását erősítheti.

## Terhesség, szoptatás, és termékenység

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

### *Terhesség*

Mivel nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, nem alkalmazható a Metamizol-Meditop a terhesség első három hónapjában. A terhesség második trimeszterében csak akkor alkalmazható a Metamizol-Meditop tableta, ha ezt a beteg megbeszélte kezelőorvosával, és ő gondosan mérlegelte a metamizol alkalmazásának előnyeit és kockázatait

A terhesség harmadik trimeszterében tilos alkalmazni a Metamizol-Meditop tablettát az anyai és a magzati szövödmények fokozott kockázata miatt (vérzés; a magzat egy fontos ereinek, az úgynevezett Botallo-vezetéknek a korai záródása, ami normálisan 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 az adagot követően 48 óráig.

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

A metamizol gépjárművezetői képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja (leginkább injekció formájában adva tapasztalták, az esetleges vérnyomáscsökkentő hatásán keresztül), ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen alkalmazása mellett szabad-e gépjárművet vezetni, illetve baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

### *A Metamizol-Meditop nátriumot tartalmaz*

Ez a gyógyszer 32,7 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz tablettánként, ami megfelel az ajánlott maximális napi nátrium bevitel 2%-ának felnőtteknél.

## **Hogyan kell alkalmazni a Metamizol-Meditop-ot?**

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegájékoztatóban leírtaknak vagy a kezelőorvos vagy gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően kell szedni.

A tabletták egyenlő adagokra osztható.

A készítmény ajánlott adagja: ez a fájdalom vagy a láz súlyosságától, és a Metamizol-Meditop tablettára adott, az egyéni érzékenységtől függő választól függ. A fájdalom és a láz csillapításához szükséges legkisebb adagot kell választani.

Amennyiben a beteg tünetei 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni

Felnőttek és 15 éves vagy annál idősebb serdülők (> 53 kg) legfeljebb 1000 mg metamizolt (2 Metamizol-Meditop) vehetnek be egyszeri adagban. Az egyszeri adag naponta legfeljebb 4-szer alkalmazható (6-8 óránként), ami összesen 4000 mg maximális napi adagot (azaz 8 db Metamizol-Meditop) jelent.

Gyermekek 10-14 éves kor és 31-53 kg testsúly között legfeljebb 500 mg metamizolt vehetnek be egyszeri adagban. Az egyszeri adag naponta legfeljebb 4-szer alkalmazható (6-8 óránként), ami összesen 2000 mg maximális napi adagot jelent.

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	Életkor	Egyszeri adag		Napi maximális adag	
kg	év	tableta	mg	tableta	mg
31-53	10-14	½-1	250-500	4	2000
> 53	≥ 15	1-2	500-1000	8	4000

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: a Metamizol-Meditop nem ajánlott 10 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel egyfél tableta 250 mg fix mennyiségű metamizol-t tartalmaz és a tableta tovább nem osztható. Egyéb gyógyszerformák/hatásérősségek elérhetők, amelyek megfelelően adagolhatók kisebb gyermekeknek.

Idősek és rossz általános egészségi állapotú vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek: mivel a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer és bomlástermékeinek szervezetből való kiürülése csökken, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Az adag módosítására rövid távú kezeléseknél nincs szükség. Hosszú távú kezelésre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja: a tablettát szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Metamizol-Meditop-ot vett be?*

Túladagolás esetén az alábbi tüneteket jelentették:

- hányinger, hányás, hasi fájdalom,
- szédülés, aluszékonyság, kóma, görcsrohamok,
- veseműködés károsodására utaló tünetek,
- vérnyomásesés (néha sokká súlyosbodhat),
- szívritmuszavarok, szapora szívverés,
- a vizelet vörös elszíneződése, amelyet egy ártalmatlan anyagcseretermék (rubazonsav) kiválasztása okozhat.

Aki a fenti tünetek észleli, azonnal forduljon orvoshoz!

## **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a Metamizol-Meditop is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A metamizollal szembeni esetleges egyéni allergiás reakciók többszöri problémamentes alkalmazás után is jelentkezhetnek. Leglényesebb mellékhatásai:

- vérképződések, különösen a fehérvérsejtszám jelentős csökkenése;
- allergiás reakciók által kiváltott életveszélyes állapot (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia-szerű reakciók, melyek súlyosak és életveszélyesek lehetnek, néha halálos kimenetellel);
- bőr- és nyálkahártya-eltérések.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, akinél allergiás reakciók lépnek fel.

A Metamizol-Meditop alkalmazása során a gyógyszerreakció közvetlenül az alkalmazást követően vagy órákkal később is kialakulhat, bár ezek a reakciók általában az alkalmazást követően egy órán belül jelentkeznek:

- bőr-, illetve nyálkahártya tünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat),
- nehézlégzés, ritkán emésztőrendszeri panaszok.

Az enyhébb reakciók súlyosabb formát ölthetnek:

- vizenyővel (beleértve a gégevizenyőt is),
- csalánkiütéssel,
- hörgőgörcsrel,
- szívritmuszavarral,
- vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg),
- keringési elégtelenséggel. (A keringési elégtelenség tünetei lehetnek: fizikai terhelésre létrejövő légszomj vagy nehézlégzés, fáradékonyság, csökkent teljesítő képesség, kétoldali boka- és lábszárduzzadás (ödéma), gyakori éjszakai vizeletürítés.

A főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

*Azonnal abba kell hagyni a készítmény alkalmazását, ha:*

- az allergiás reakciók életveszélyessé válnak: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia-szerű reakciók),
- kórosan alacsony fehérvérsejtszám tünetei jelentkeznek: láz, torokfájás, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális (külső nemi szervek környéke) és végbélkörnyéki gyulladások. (Antibiotikum-kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek ezen tipikus tünetek),
- kóros vérképződés, vérképzőrendszeri zavarok, amelyek halálos kimenetelűek is lehetnek:
  - o a vörösvértestek, fehérvérsejtek számának súlyos fokú csökkenése a vérben (tünetei: általános rossz közérzet, fertőzés, szünni nem akaró láz, bőrvérzések, vérzés, sápadtság),
  - o a vérlemezkészám súlyos fokú csökkenése (fokozott vérzeshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések formájában jelentkeznek),
- súlyos bőrreakciók jelentkeznek, különösen a kezelés első heteiben: pl. a nyálkahártyákon – a szájüregben, a szem és a hüvely területén – hólyagos elváltozások, valamint foltos kiütéses bőrterületek alakulnak ki (úgynevezett Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma), vagy a nyálkahártya-elváltozás mellett a bőr kiterjedt hámlása következik be (úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis). Mindkét elváltozás életveszélyes állapotot hozhat létre, ezért a kezelést azonnal abba kell hagyni, orvoshoz kell fordulni és a későbbiekben sem szabad a gyógyszert újra alkalmazni.

*Egyéb mellékhatások lehetnek:*

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): az allergiás reakciók enyhébb tünetei: bőrkiütés, viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat.



Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a veseműködés hirtelen romlása (akut veseelégtelenség), különösen, ha korábban előfordult már a betegnél vesebetegség – tünetei lehetnek a vizelet mennyiségének csökkenése, fehérje megjelenése a vizeletben.

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

- hányás, hányinger, gyomorirritáció, hasmenés, gyomor-bél rendszeri vérzések,
- a vizelet vörös elszíneződése,
- egyedi esetekben a vese szövet közti gyulladása (úgynevezett akut intersticiális nefritisz) léphet fel,
- esetenként átmeneti vérnyomáscsökkenés fordulhat elő (allergiás reakció egyéb tünete nem társul hozzá), ritkán azonban ez a reakció kritikusan alacsony vérnyomást eredményezhet,
- allergiás eredetű szívkoszorúérgörcs (Kounis-szindróma),
- mindig ugyanazon a helyen jelentkező (úgynevezett fix) gyógyszerkiütés.

### **Hogyan kell a Metamizol-Meditop-ot tárolni?**

Legfeljebb 25 °C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Metamizol-Meditop 500 mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. április 17-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A kérelmező *az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről* szóló 450/2017 (IX. 18.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdés és az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet) 1 számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Metamizol-Meditop 500 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft., Magyarország.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017 Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A kérelmező a Metamizol-Meditop 500 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét BCS-alapú mentességet igényelve igazolta. A referencia-készítmény az Algopryrin 500 mg tabletta (Sanofi-Aventis Zrt., Magyarország) volt.

A készítmény hatóanyaga a metamizol-nátrium.

A Metamizol-Meditop 500 mg tabletta javallata: erős, vagy egyéb kezelésre nem reagáló fáj-dalmak és láz csillapítása.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Metamizol-Meditop 500 mg tableta gyógyszerkészítmény metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaz hatóanyagként.

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

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget igazoló biohasznosulási vizsgálatok elvégzése helyett a BCS alapú mentességet alkalmazták. A 2001-ban engedélyezett Algopyrin 500 mg tableta (Sanofi-Aventis Zrt.) referencia készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűségét in-vitro vizsgálatokkal igazolták.

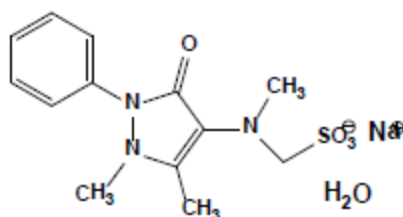
### II.2 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): metamizol-nátrium-monohidrát

Kémiai név: nátrium-[[[(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilamino] metánszulfonát]– monohidrát.

Szerkezet:



A metamizol-nátrium-monohidrát fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben nagyon bőségesen oldódik; etanolban (96%) oldódik; diklórmetánban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, 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 vonatkozóan.

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 újvizsgálati 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.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér, hosszúkas, mindkét oldalán domború tabletta, egyik oldalán 500 jelöléssel, másik oldalán bemetszéssel ellátva. Magassága 5,0 – 7,0 mm, szélessége  $7,0 \pm 0,2$  mm, hosszúsága  $16,0 \pm 0,2$  mm.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Csomagolása: fehér, átlátszatlan PVC/PVdC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

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 K25, kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), talkum. A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeknek. 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 megfelelése 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 csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 18 hónap lejáratú időt. A készítmény az eredeti csomagolásban tárolandó, legfeljebb 25°C-on.

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

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

A Metamizol-Meditop 500 mg tabletta 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 metamizol-nátrium farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány 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 pirazon-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 enzimen keresztül metabolizálódik. Nagyobb része ürül a vizelettel metabolitok formájában, továbbá anyatejjel is kiválasztódik.

#### **III.4 Toxikológia**

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

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

Kérelmező környezetterhelési kockázatbecslést nyújtott be, mivel a vonatkozó európai irányelv (EMEA/CHMP/SWP/4447/00) szerint a PEC<sub>(surfacewater)</sub> értéke 20µg/l.

A kockázatbecslés elfogadható (A generikus jogalap esetén nem is lett volna szükséges környezetterhelési kockázatbecslést benyújtani).

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

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

Nem-klinikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.



## 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 referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség megállapítása az *in vivo* vizsgálatok alóli felmentés (BCS-alapú biowaiver) kérelmen alapult.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

A metamizol *per os* adva rövid időn belül a bélfalban nem-enzimatis módon hidrolizálódik aktív metabolitokká, melyek közül a legjelentősebb a 4-metilaminoantipirin. A metabolitok a plazma-csúcskoncentrációt 30-90 perc után érik el. Orális biohasznosulása megközelíti a 100%-ot. A plazmafehérjékhez kevésbé kötődik.

Főleg a vesén keresztül választódik ki inaktív metabolitjai formájában.

#### IV.2.2 Bioegyenértékűség

Kérelmező nem nyújtott be bioegyenértékűségi vizsgálatot, a beadvány BCS-alapú biowaiver kérelmen alapult. Ennek feltételeit megfelelően igazolta.

### 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 legerősebb fájdalomcsillapító hatással az összes pirazon-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 Klinikai hatásosság

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

## IV.5 Klinikai biztonságosság

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

## IV.6 Farmakovigilancia

### IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

### IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs.
Fontos lehetséges kockázatok	Gyógyszer okozta májkárosodás.
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.

*Kockázatcsökkentő intézkedések:* rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) 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 közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

#### **IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése**

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Metamizol-Meditop 500 mg tablettának az Algopyrin 500 mg tablettával (Sanofi Aventis Zrt., Magyarország) való bioegyenértékűségét a kérelmező bizonyította. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges.

A Metamizol-Meditop 500 mg tablettá forgalomba-hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

### **V.1 Összefoglalás**

A beadvány a metamizol generikus készítménye. A kért javallat: erős, vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítása.

A kérelmezett és a referencia-készítmény, az Algopyrin 500 mg tablettá (Sanofi Aventis Zrt., Magyarország) bioegyenértékűségét BCS-alapú biovailwer alapján bizonyították.

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

A terápiai 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: