



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:

Nodoryl

250 mg, 500 mg tabletta

(metamizol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Meditop Gyógyszeripari Kft.

Kelt: 2020. június 16.

TARTALOM

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

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 Nodoryl 250 mg és 500 mg tableta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft. .

A készítmény hatóanyaga: tablettánként 250 mg, illetve 500 mg metamizol-nátrium-monohidrát.

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

Fehér, hosszúkás, minkét oldalán domború felületű tableta, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán „250”, illetve „500” jelzéssel PVC/PVdC//Al átlátszatlan buborékcsomagolásban és dobozban.

A Nodoryl 250 mg és 500 mg tableta (a továbbiakban: Nodoryl) hatóanyaga a metamizol-nátrium-monohidrát. Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására szolgál. A beadást követően rövid időn belül csökkenti a lázat, hatása legalább 4-6 órán keresztül tart.

Tudnivalók a Nodoryl alkalmazása előtt

Ne szedje a Nodorylt a beteg

- ha allergiás a gyógyszer hatóanyagára, a metamizolra, illetve ugyanezen vagy hasonló gyógyszercsoportba (pirazon-származékok vagy pirazolidinek) tartozó egyéb készítményre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- jelentősen csökkent fehérvérsejtszám (<1500/mm³), illetve korábban bármilyen okból bekövetkezett jelentős fehérvérsejtszám-csökkenés esetén,
- károsodott csontvelőműködés esetén (pl. daganatellenes kezelést követően) vagy a vérképző szervrendszer betegsége esetén,
- ha a fájdalomcsillapítók – mint az acetilszalicilsav, paracetamol, diklofenák, ibuprofén, indometacin, naproxén – hörgőgörcsöt vagy más túlérzékenységi reakciót (pl. csalánkiütés, ornyálkahártya-gyulladás, vizenyő) váltottak ki nála,
- egyes anyagcsere betegségek, mint például hepatikus porfíria (porfíriás rohamok kiváltásának kockázata miatt), valamint örökletes glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-enzim-hiány esetén,
- ha terhessége utolsó három hónapjában van.

A Nodoryl 250 mg tableta a hatóanyagtartalma és gyógyszerformája miatt 4 éves életkor vagy 16 kg-os testtömeg alatti gyermekeknek nem adható, a Nodoryl 500 mg tableta 10 évnél fiatalabb vagy 30 kg-os testtömeg alatti gyermekeknek nem adható.

Ha a beteg gyermek 3 hónaposnál fiatalabb, illetve 5 kg-nál kisebb testtömegű csecsemő, akkor számára metamizol-nátrium nem adható.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nodoryl tableta alkalmazása előtt a beteg beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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 a következőkre kell figyelni: 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, 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, szünni 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, orvoshoz kell fordulni és a későbbiekben sem szabad a gyógyszert újra alkalmazni.

Szigorú orvosi ellenőrzés szükséges a következő esetekben:

- egyedileg előforduló, vérnyomáseséssel járó reakciók esetén:
 - alacsony vérnyomású betegek esetén,
 - 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 szükülete esetén,
- időseknél, legyengült betegeknél és csökkent veseműködésű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat,
- mivel máj- és/vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökken, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. A 250 mg-os tableta alkalmazásakor az adag módosítására csak rövid távú kezeléseknél nincs szükség. Hosszú távú kezelésre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az 500 mg-os tableta máj és vesebetegség esetén csak orvosi felügyelet alatt, orvosi javaslatra ajánlott, és az öngyógyítás kerüendő. Ha feltétlenül szükséges ennek alkalmazása, 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 és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek legfeljebb 14 éves korig 8-16 mg/ttkg metamizol adható egyszeri adagban. Láz esetén, gyermekeknek 10 mg/ttkg-os adag metamizol általában elegendő.

A 250 mg-os tabletta nem ajánlott 4 éves kor alatt vagy 16 kg testtömeg alatti gyermekeknek, mivel egy fél tabletta 125 mg fix mennyiségű metamizolt tartalmaz és a tabletta tovább nem osztható. Az 500 mg-os tabletta nem ajánlott 10 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel egyfél tabletta 250 mg fix mennyiségű metamizol-t tartalmaz és a tabletta tovább nem osztható.

Egyéb gyógyszerformák/hatáserősségek elérhetők, amelyek megfelelően adagolhatók kisebb gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Nodoryl

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét 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 vérrögképződést 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 Nodoryl Forte tabletta egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Alkalmazása alatt szeszesital 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

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 250 mg-os tabletta egyszeri adagjainak alkalmazása a terhesség első és második trimeszterében elfogadható lehet, a kezelőorvossal

történt megbeszélés, és a metamizol-kezelés előnyeinek és kockázatainak gondos mérlegelése után. Mivel nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, az 500 mg-os tabletták nem alkalmazhatók a terhesség első három hónapjában. A terhesség második trimeszterében csak akkor alkalmazhatók ezek a tabletták, ha a kezelőorvos gondosan mérlegelte a metamizol alkalmazásának előnyeit és kockázatait.

Általánosságban azonban, a metamizol alkalmazása a terhesség első és második trimeszterében nem ajánlott.

A terhesség harmadik trimeszterében tilos alkalmazni a Nodorylt, 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 gépjárművezetői képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja (leginkább injekció formájában adva, az esetleges vérnyomáscsökkentő hatásán keresztül), ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen alkalmazása mellett szabad gépjárművet vezetni, illetve baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

A Nodoryl 500 mg tabletták nátriumot tartalmaz

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

Hogyan kell alkalmazni a Nodorylt?

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

A készítmény ajánlott adagja a fájdalom vagy a láz súlyosságától, és a Nodorylra adott, az egyéni érzékenységtől függő választól függ. A fájdalom és a láz csillapításhoz szükséges legkisebb adagot kell választani.

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

Felnőttek

Felnőttek és 15 éves vagy annál idősebb serdülők (> 53 kg) legfeljebb 1000 mg metamizol-t vehetnek be egyszeri adagban. A gyógyszerbevitel naponta legfeljebb 4-szer ismételtető (6-8 óránként), ami összesen 4000 mg maximális napi adagot jelent.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Nodoryl nem ajánlott 4 éves kor alatt vagy 16 kg testtömeg alatti gyermekeknek, mivel még a 250 mg-os tablettá esetén is egy fél tablettá 125 mg fix mennyiségű metamizolt tartalmaz. Egyéb gyógyszerformák/hatásereősségek elérhetőek, amelyek megfelelően adagolhatóek kisebb gyermekeknek.

Az 500 mg-os tablettá nem ajánlott 10 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel egy fél tablettá 250 mg fix mennyiségű metamizolt tartalmaz és a tablettá tovább nem osztható

Egyéb gyógyszerformák/hatásereősségek elérhetőek, amelyek megfelelően adagolhatóek kisebb gyermekeknek.

Gyermekekben, 15 éves kor alatt történő alkalmazása – a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően – egyedi orvosi megfontolást igényel.

Gyermekeknek és serdülőeknek legfeljebb 14 éves korig 8-16 mg/ttkg metamizol (10-14 éves kor és 31-53 kg testsúly között legfeljebb 500 mg metamizol) adható egyszeri adagban. Az egyszeri adag naponta legfeljebb 4-szer alkalmazható (6-8 óránként), ami összesen 2000 mg maximális napi adagot jelent.

Láz esetén, gyermekeknek 10 mg/ttkg-os adag metamizol általában elegendő.

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

Testtömeg kg	Életkor év	Egyszeri adag	Napi maximális adag mg
16 – 23	4–6	125 – 375	500 – 1500
24 – 30	7 – 9	250 – 500	750 – 2000
31 – 53	10 – 14	250 – 500	2000
> 53	≥ 15	500 – 1000	4000

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

Idősek és rossz általános egészségi állapotú vagy 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 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 Nodorylt 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) kiváltása okozhat.

Aki a fenti tüneteket észleli, azonnal forduljon orvoshoz.

Lehetséges mellékhatások

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

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

- vérképeltérések, 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-elváltozások.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, akinél allergiás reakciók lépnek fel.

A Nodoryl 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 verejtékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji 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, szűnni nem akaró láz, bőrvérzések, vérzés, sápadtság),
 - o a vérlemezkesszám súlyos fokú csökkenése (fokozott vérzéshajlam 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): 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 Nodorylt tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Nodoryl 250 mg és 500 mg tableta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. december 20-án 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 Nodoryl 250 mg és 500 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Meditop Gyógyszeripari Kft., Magyarország.

A forgalomba hozatali engedély az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Nodoryl 250 mg és 500 mg tabletta a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét BCS alapú biowaiver-rel igazolták. A referencia-készítmény az Algopyrin 500 mg tabletta (Sanofi-Aventis Zrt.).

A készítmény hatóanyaga a metamizol-nátrium.

A Nodoryl 250 mg és 500 mg tabletta javallata: erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Nodoryl 250 mg és 500 mg tableta gyógyszerkészítmények metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaznak hatóanyagként.

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

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

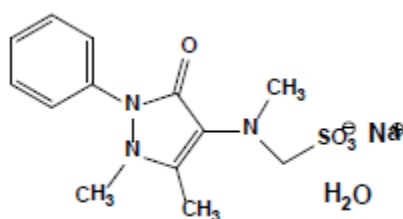
II.2 Hatóanyag

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 újra-vizsgálati 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 készítmények külleme:

- 250 mg-os tablettá: fehér, hosszúkás, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán 250 jelöléssel, másik oldalán bemetszéssel ellátva. A tablettá egyenlő adagokra osztható. Magassága 4.0-6.0 mm, szélessége 6.0 ± 0.2 mm, hosszúsága 12.0 ± 0.2 mm.
- 500 mg-os tablettá: fehér, hosszúkás, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán 500 jelöléssel, másik oldalán bemetszéssel ellátva. A tablettá egyenlő adagokra osztható. Magassága 5.0-7.0 mm, szélessége 7.0 ± 0.2 mm, hosszúsága 16.0 ± 0.2 mm.

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

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-gyógyszerhez 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) és 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 Tanács (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 Nodoryl 250 mg és 500 mg tableta 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 engedélye 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 kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal 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 fejtí 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 hatóanyaggal végzett 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

A kérelmező környezetterhelési kockázatbecslést nyújtott be, mivel a vonatkozó európai irányelv (EMEA/CHMP/SWP/4447/00) szerint a $PEC_{\text{surfacewater}}$ értéke 20 µg/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 BCS-alapú biowaiver (a hatóanyag kedvező oldékonysági és permeációs tulajdonságaira hivatkozó felmentés az in vivo vizsgálat alól) kérelemmel 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

A kérelmező nem nyújtott be bioegyenértékűségi vizsgálatot, a beadvány BCS alapú biowaiver (a hatóanyag kedvező oldékonysági és permeációs tulajdonságaira hivatkozó felmentés az in vivo vizsgálat alól) kérelemmel alapult, amelyet megfelelően alátámasztottak.

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 prosztaglandinszintézist, 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 jóváhagyott indikációkban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták. Miután a kérelmezett készítmény generikum, klinikai hatásossága megegyezik a referencia-gyógyszerével.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását publikált adatok igazolják. Legkockázatosabb mellékhatása az agranulocitózis, 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

Megjegyzés: a Kockázatkezelési terv többször változott. Itt nem az engedélyezési eljárásról van szó, hanem a VI. pontban jelzett módosításokat követő változata szerepel.

<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) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az Ügynökség 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 Nodoryl tabletták – a BCS alapú

biowaiver kérelem jogosságának bizonyításával – megfelelő adagolás esetén bioegyenértékűnek tekinthetők a referencia-gyógyszer Algopyrin 500 mg tablettával (Sanofi Aventis Zrt.).

A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A Nodoryl 250 mg és 500 mg tablettá készítmények forgalomba hozatali engedély 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 csillapítására.

A hivatkozott referencia-gyógyszer az Algopyrin 500 mg tablettá (Sanofi-Aventis Zrt.) volt. A kérelmező nem végzett összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatot, a bioegyenértékűséget BCS-alapú biowaiverre való hivatkozással igazolta.

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 terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

A Nodoryl 250 mg és 500 mg tablettá forgalomba hozatali engedélyének kiadása a Meditop Gyógyszeripari Kft. számára javasolható.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényre 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 OGYÉI/	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
A 250 mg-os tableta osztályozásának változása „vény nélkül is kiadható gyógyszer”-re	16007/2019	igen	2019. 03. 18.	2019. 05. 21.	engedélyezve	nem
A 250 mg-os tableta IB A.2.b névváltozása Nodoryl Dolo 250 mg tablettára C.I.1.b betegájékoztatójának módosítása a metamizolra vonatkozó 31. cikk szerinti referral szerint	25029/2019	igen	2019. 05. 01.	2019. 05. 31.	engedélyezve	nem
IB A.2.b Az 500 mg-os tableta névváltozása Nodoryl Forte 500 mg tablettára	25031/2019	igen	2019. 05. 01.	2019. 05. 31.	engedélyezve	nem
II C.1.4 A 250 mg-os Nodoryl Dolo tableta adagolásának módosítása, figyelembe véve, hogy felezhető, így 125 mg-os adag is rendelkezésre áll	33091/2019	igen	2019. 06. 26.	2019. 10. 03.	engedélyezve	nem

Az 500 mg-os Nodoryl Forte tabletta osztályozásának változása „vény nélkül is kiadható gyógyszer”-re	68751/2019	igen	2019. 11. 13.	2019. 12. 16.	engedélyezve	nem
C.I.1.b. Az 500 mg-os Nodoryl Forte tabletta betegtájékoztatójának módosítása a metamizolra vonatkozó 31. cikk szerinti referral szerint	68757/2019	igen	2019.11. 20.	2019. 12. 20.	engedélyezve	nem