



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Rapidophen

400 mg lágy kapszula

(ibuprofén)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: TEVA Gyógyszergyár Zrt.

Kelt: 2014. március 18.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	16
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Kockázatkezelési terv	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	23
Osztályozás	23
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23
 MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Rapidophen 400 mg lágy kapszula gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Teva Gyógyszergyár Zrt.

A készítmény hatóanyaga az ibuprofén, 300 mg lágy kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- töltet: makrogol 400, szorbitán-monooleát, PVPK 30, kálium-hidroxid, tisztított víz;
- kapszulahéj: zselatin, makrogol 400, kristályosodó szorbit-szirup, tisztított víz, telített, közepes lánc hosszúságú trigliceridek;
- felirat: „Opacode black S-1-17823” [sellak, fekete vas-oxid (E171), propilén-glikol, ammónium-hidroxid].

Átlátszó, ovális, fekete ”125” jelzéssel ellátott lágy zselatin kapszulák, melyek színtelen vagy halványsárga, átlátszó viszkózus folyadékot tartalmaznak. Színtelen, átlátszó buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

Az ibuprofén az úgy nevezett nem-szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartozik. Láz-, fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatása van. A lágy kapszula folyékony formában tartalmazza az ibuprofén hatóanyagot, ami gyors felszívódást, és ez által gyors fájdalomcsillapító hatást eredményez.

Alkalmas különböző mozgásszervi és ízületi betegségek, izomfájdalmak kezelésére, valamint egyéb eredetű enyhe, közepes súlyos fájdalmak, mint menstruációs fájdalom, hátfájás, fejfájás, migrén, fogfájás csillapítására, lázcsillapításra, valamint a meghűlés és az influenza tünetinek csillapítására 12 éves kor feletti betegek számára.

Tudnivalók a Rapidophen lágy kapszula szedése előtt

Ne szedje az Rapidophen lágy kapszulát

- aki allergiás az ibuprofénre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki túlérzékeny acetilszalicilsavval szemben, vagy ha más fájdalomcsillapító asztmás rohamot, hörgőgörcsöt, csalánkiütést, ornyálkahártya-gyulladást vagy más túlérzékenységi reakciót váltott ki;
- akinek gyomorfekélye, nyombélfekélye, illetve a bélhuzam bármilyen gyulladásos folyamata van aktuálisan vagy kórelőzményében;
- akinek gyomorvérzése, agyvérzése vagy más szervi vérzése van aktuálisan vagy kórelőzményében;
- akinek valamilyen véralvadási zavara van;
- akinek súlyos máj- és/vagy vesekárosodása van;

- akinek súlyos szívelégtelensége van;
- közvetlenül szívsebészeti beavatkozások előtt vagy után;
- a terhesség harmadik harmadában;
- 12 éves életkor alatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Aki egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentő készítményt is szed, a gyógyszer alkalmazása előtt konzultáljon orvosával.
- Aki asztmában vagy más allergiás betegségben szenved, annál a Rapidophen lágy kapszula köhögési rohamokat válthat ki.
- Akinél más fájdalomcsillapítókra túlérzékenységi reakció lépett fel, azoknál a készítmény alkalmazása nem ajánlott.
- Akinél súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció jelentkezik (pl. bőrvörösség, kiütés, hólyag), azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és forduljon orvoshoz, különösen, ha allergiás az acetilszalicilsavra.
- Igen ritkán súlyos bőrreakciók kialakulásáról számoltak be nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban. Az esetek döntő többségében a kezelés első hónapjára tehető a bőrreakciók kialakulása. Bőrkiütés, nyálkahártya-károsodás, vagy a túlérzékenység bármely egyéb jelének kialakulásakor a Rapidophen-kezelést meg kell szakítani.
- Akinek magas a vérnyomása, szívelégtelensége van, májsugorban szenved, ill. egyéb máj-, vese- vagy szív működési zavarai vannak, ha lupusz eritematózusban ("bőrfarkasban") vagy más immunrendszeri megbetegedésben szenved, tájékoztassa kezelőorvosát. Ilyenkor csak orvosi utasításra alkalmazható a készítmény.
- Akinek a hányadékában vagy a székletében vér jelenik meg, illetve széklete fekete, azonnal függesse fel a gyógyszer alkalmazását és forduljon orvoshoz.
- Aki terhességet tervez, beszélje meg a gyógyszer alkalmazását orvosával, ugyanis a Rapidophen lágy kapszula az alkalmazása ideje alatt átmenetileg csökkentheti a teherbeesés valószínűségét.
- Hasonló a helyzet méhen belüli fogamzásgátló eszköz használata esetén, mert az eszköz hatékonyságát a kapszula szedése átmenetileg csökkentheti.
- A mellékhatások előfordulása minimálisra csökkenthető, ha a tünetek kezelésére a legkisebb hatásos dózist a lehető legrövidebb ideig alkalmazzák.
- Idős betegeknél a gyógyszer alkalmazása körültekintést igényel.

Az Rapidophen lágy kapszulához hasonló készítmények alkalmazása során kis mértékben fokozódhat a szívinfarktus ("miokardiális infarktus") vagy sztrók ("agyi érkatasztrófa") kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. Ezért nem szabad túllépni a javasolt adagot és kezelési időtartamot.

Akinek szívproblémái vannak, vagy előzőleg volt sztrókja, illetve úgy gondolja, hogy ezen állapotok kialakulásának kockázata fennáll (pl. ha magas a vérnyomása, cukorbeteg, magas a koleszterin szintje vagy dohányzik), a Rapidophen kapszula szedését beszélje meg orvosával.

Egyéb gyógyszerek és a Rapidophen lágy kapszula

Egyes vérálgadástgátló gyógyszerek (például acetilszalicilsav, warfarin, tiklopidin), egyes magasvérnyomás-ellenes gyógyszerek (ACE-gátlók (pl. kaptopril), béta receptor blokkolók, angiotensin II receptor blokkolók), és egyéb gyógyszerek is befolyásolhatják az ibuprofén kezelést, illetve az ibuprofén is befolyásolhatja a fenti gyógyszerek hatását. Ezért mielőtt az ibuprofént más gyógyszer(ek) mellett kezdené szedni, mindenképp kérje ki orvosa véleményét.

Más fájdalomcsillapítóval, pl. acetilszalicilsav tartalmú készítménnyel együtt nem szedhető!

Forduljon orvosához tanácsért, ha

- szívinfarktus vagy sztrók (agyi érkatasztrófa) miatt acetilszalicilsav tartalmú készítményt szed, mert az ibuprofén csökkentheti az acetilszalicilsav jótékony hatását;
- vérálgadástgátló, vizelethajtó vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed;
- lítium- vagy metotrexát-kezelés alatt áll;
- szívbetegség miatt szed gyógyszert;
- depresszió ellen az ún. szelektív szerotonin visszavétel gátlók csoportjába tartozó gyógyszert szed;
- az Rapidophen lágy kapszulával egyidejűleg szteroidot tartalmazó gyógyszert szed, mert ebben az esetben megnő a gyomor-bélrendszeri vérzések és mellékhatások veszélye.

A Rapidophen lágy kapszula bevétele étellel és itallal

Gyomor-bélrendszeri problémákkal küszködő betegeknek tanácsos a gyógyszert étkezés közben bevenni. Ha a készítmény bevétele étkezés után történik, a felszívódás sebessége csökkenhet.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

- az ibuprofén alkalmazása megnehezítheti a teherbe esést;
- a terhesség első három hónapja alatt a Rapidophen lágy kapszula csak a kezelőorvos kifejezett utasítása alapján szedhető. A terhesség utolsó harmadában a gyógyszert nem szabad bevenni;
- a biztonság kedvéért az is konzultáljon kezelőorvosával, aki szoptat;
- a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) csoportjába tartozó készítmény károsíthatja a termékenységet nőkben. A hatás visszafordítható amennyiben felfüggesztik a kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetői képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen mennyiségben és mely adagolási módon történő alkalmazása mellett szabad járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

A Rapidophen lágy kapszula szorbitot tartalmaz

A Rapidophen lágy kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztette arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Rapidophen lágy kapszulát?

Amennyiben az orvos másképpen nem rendeli, a készítmény ajánlott adagja felnőttek, idősek és 12 évesnél idősebb gyermekek részére: 1 kapszula.

Az adag 4 óránál gyakrabban nem ismételhető és a legnagyobb napi adag: 1200 mg ibuprofén (3 kapszula).

A kapszulákat vízzel kell bevenni. A kapszulák bevételét nem kell étkezéshez igazítani, bevehető étkezés előtt, közben vagy után, esetleg két étkezés között. A leggyorsabb felszívódás éhgyomorra történő bevétellel érhető el.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Rapidophen lágy kapszulát vett be

Aki véletlenül túllépte a megengedett napi adagot, azonnal függessze fel a gyógyszer szedését és forduljon orvoshoz. A túladagolás várható tünetei: szédülés, fejfájás, hányinger, hányás, hasi fájdalom, aluszékonyság, rosszullet, gyengeség, alacsony vérnyomás, görcsök, nehézlégzés.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Rapidophen lágy kapszula is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alább felsorolt gyógyszer-mellékhatások gyakoriságát jellemző kifejezések magyarázata:

nem gyakori:	1000-ből 1-10 beteget érint.
ritka:	10 000-ből 1-10 beteget érint.
nagyon ritka:	10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések: nagyon ritka az agyhártya-gyulladás (meningitisz).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: nagyon ritka a vérszegénység, a fehérvérsejt-szám csökkenése. Korai tünetek lehetnek: láz, torokfájás, felületi szájsebek, influenzaszerű panaszok, súlyos kimerültség, orr és bőr vérzékenysége.

Immunrendszeri betegségek és tünetek: egyes esetekben bizonyos autoimmun kórképekben szenvedő betegeknél (szisztémás lupusz eritematózus, kevert kötőszöveti betegségek) aszeptikus meningitisz (gennyképződéssel nem járó agyhártya-gyulladás). Tünetei: tarkómerevség, fejfájás, émelygés, hányás, láz, tudatzavar.

Idegrendszeri betegségek és tünetek: nem gyakori a fejfájás, szédülés, sztrók; nagyon ritkán ingerültség.

Szembetegségek és szemészeti tünetek: nem gyakoriak a látászavarok; ritka a látásgyengülés.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei: ritka mellékhatás a fülcsengés, szédülés.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: nagyon ritka az ödéma, szívelégtelenség, magas vérnyomás, ritmuszavarok, szívinfarktus, angina pectorisz (szívtáji fájdalom).

Légzőrendszeri, mellkasi és mellúri betegségek és tünetek: jelenleg vagy korábban asztmában szenvedő betegeknél a gyógyszer bevétele hörgőgörcsöt válthat ki.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: nem gyakori a hasi fájdalom, hányinger, emésztési zavar; ritka a székrekedés, puffadás, hányás, hasmenés, bélgázosság, gyomornyálkahártyagyulladás; nagyon ritka a gyomorfekély, a bélhuzamból eredő vérzés, felhasi fájdalom, vastagbélgyulladás és Crohn-betegség (a belek krónikus gyulladásos betegségének) súlyosbodása, vérhányás, szurokszeklet, fekélyes szájnyalkahártyagyulladás. Különösen a vérzés kialakulásának kockázata függ az adag nagyságától és az alkalmazás időtartamától.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek: nagyon ritkák a májműködési zavarok, májgyulladás, sárgaság.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: ritka a bőr alatti szövetek duzzanata, mely érintheti az arcot és a garatot is; nagyon ritkák a súlyos bőrelváltozások, hajhullás, pontszerű vérzések.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek: nagyon ritkán előfordulhat a vizelet-kiválasztás csökkenése, folyadék-visszatartás (ödéma), véres vizelet, fehérjeürítés, vesegyulladás, ödéma. Ezek a tünetek vesebetegség, vagy akár veseelégtelenség tünetei is lehetnek.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: nem gyakoriak a túlérzékenységi reakciók (bőrvörösség, viszketés, bőrkiütés), az asztma rosszabbodása, hörgőgörcs, ziháló légzés; nagyon ritkák a súlyos túlérzékenységi reakciók. Tünetei: arcödéma, nyelv- és gége-duzzanat, nehézlégzés, szapora pulzus, súlyos vérnyomáscsökkenés vagy sokk.

A Rapidophen lágy kapszulához hasonló készítmények alkalmazása során kis mértékben fokozódhat a szívinfarktus („miokardiális infarktus“) vagy sztrók kialakulásának kockázata.

Idős korban gyakrabban lehet mellékhatások kialakulására számítani!

Csak a szükséges legkisebb adagban és legrövidebb ideig célszerű ezt a gyógyszert alkalmazni, mert így kisebb a mellékhatások kialakulásának lehetősége. Tartós alkalmazás esetén szükséges az orvos által javasolt vizsgálatokat elvégeztetni.

Hogyan kell a Rapidophen lágy kapszulát tárolni

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Rapidophen
400 mg lágy kapszula
Nyilvános értékelő jelentés

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

Gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Rapidophen 400 mg lágy kapszula forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. február 14-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Rapidophen 400 mg lágy kapszula gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságossá és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Teva Gyógyszergyár Zrt., Debrecen.

A készítmény terápiás javallata: fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatása miatt különböző mozgásszervi és ízületi betegségek, mint rheumatoid arthritis, osteoarthritis, izomfájdalmak kezelésére, enyhe és közepesen erős fájdalmak, mint dysmenorrhoea, hátfájás, fejfájás, migrén, fogfájás tüneteinek enyhítésére, láz csillapítására, valamint a meghűlés és az influenza tüneteinek csillapítására javasolt 12 éves kor feletti betegek számára.

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

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek („jól megalapozott gyógyászati felhasználás” jogalap).

A „jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló” beadvány esetében szakirodalmon alapuló nem-klinikai és klinikai összefoglaló, valamint a hivatkozott szakirodalmi közlemények benyújtása felel meg az előírt követelményeknek.

A készítmény hatóanyaga az ibuprofén. Az ibuprofén a nem-szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartozik, propionsav-származék. A hatóanyag gyulladáscsökkentő, fájdalom- és lázcsillapító hatású. Az ibuprofén hatásmechanizmusa a prosztaglandin-szintézis és -felszabadulást gátlásán alapszik. Az ibuprofén okozta prosztaglandin-szintézis csökkentés elsődleges oka a ciklooxygenáz enzimek (COX-1 és COX-2 izoenzimek) gátlása.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Rapidophen 400 mg lágy kapszula gyógyszerkészítmény ibuprofént tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja a „Jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás”, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

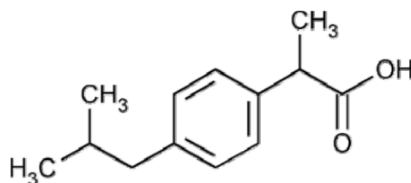
Hatóanyag – Ibuprofén

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

Nemzetközi szabadnév (INN): ibuprofén

Kémiai név: (2RS)-2-[4-(2-Metilpropil)fenil]propánsav

Szerkezet:



Az ibuprofén fehér vagy csaknem fehér kristályos por vagy szintelen kristályok. Vízen gyakorlatilag oldhatatlan, acetonban, metanolban és diklórmétánban bőségesen oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag a két enantiomer keveréke.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra és az újravizsgálati időre.

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

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesí-

tőkéességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező hatóanyagot tartalmazó készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált formulációk gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: povidon K-30, szorbitán-monooleát, kálium-hidroxid, tisztított víz, makrogol 400.

A kapszulahéj telített, közepes lánchosszúságú triglicerideket, makrogol 400-t, kristályosodó szorbit-szirupot, tisztított vizet és zselatint tartalmaz.

A termék külleme: átlátszó, ovális, 10 Minim méretű, 720 mg szintelen vagy halványsárga, átlátszó, viszkózus folyadékot tartalmazó lágy kapszula fekete „125” felirattal ellátva.

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

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

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék 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 csomagolás: lágy kapszulák szintelen, átlátszó PVC//Al vagy PVdC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt legfeljebb 25°C-os tárolás esetén.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból megfelelő.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Rapidophen 400 mg lágy kapszula 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az ibuprofén farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek („jól megalapozott gyógyászati felhasználás” jogsalap).

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő állította össze (gyógyszerész). A nem-klinikai hivatkozott közlemények száma (31) és azok megjelenési ideje (1969-től 2009-ig) elfogadható.

III.2 Farmakológia

Az ibuprofén nem-szteroid gyulladás- és fájdalomcsillapító, amely a prosztaglandin-szintézis gátlása révén a különböző állatkísérletes gyulladásos modellekben hatásos. Az ibuprofén okozta prosztaglandin-szintézis csökkenés elsődleges oka a ciklooxygenáz enzimek (COX-1 és COX-2 izoenzimek) gátlása.

III.3 Farmakokinetika

Az ibuprofén felszívódását, megoszlását, metabolizmusát és eliminációját különböző kísérleti állatokban vizsgálták. A hatóanyag egyszeri és ismételt adagolásának kinetikai jellemzői jól ismertek patkány, egér, nyúl és kutya esetében. Az ibuprofén jól felszívódik a tápcsatornából, majd a májban metabolizálódik. A két fő inaktív metabolit, valamint a változatlan ibuprofén a vesén át ürülnek ki szabad, vagy konjugált formában. A veséken keresztül történő kiürülés gyors és teljes.

III.4 Toxikológia

Állatkísérletekben az ibuprofén szubkrónikus és krónikus toxicitását elsősorban a gyomor-bélrendszerben kialakuló laesiók és fekélyek jellemzik. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok szerint az ibuprofén nem mutagén és nem karcinogén. Az ibuprofén gátolja nyulakban az ovulációt, és implantációs rendellenességeket okoz patkányban. Patkányokon és nyulakon végzett kísérletek szerint az ibuprofén átjut a placentán. Patkányon kimutatták, hogy az anyaállatra toxikus dózisok nagyobb gyakorisággal okoznak szívfejlődési rendellenességeket az utódokban.

III.5 Környezetterhelési kockázat-beccslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A Rapidophen 400 mg lágy kapszula készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A kérelmezett készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehet tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

A szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (10) bekezdése által előírt követelményeknek („jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra” való hivatkozás).

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (gyógyszerész) készítette, a hivatkozott közlemények száma (69) és azok megjelenési ideje (1969-től 2012-ig) elfogadható.

IV.2 Farmakokinetika

Orális alkalmazás esetén az oldhatóvá tett ibuprofén (lágy kapszula) éhgyomorra való bevételt követően gyorsan felszívódik. A c_{max} értéket kb. 35 perc alatt éri el, szemben a hagyományos tablettákkal (kb. 90 perc), vagyis a hatóanyag több mint kétszer gyorsabban szívódik fel, mint a hagyományos ibuprofén tabletták esetén. Étkezés közben való bevétel esetén a csúcsszintek 1-2 óra múlva alakulnak ki.

A plazma felezési ideje 1,5-2 óra, a proteinkötődés kb. 99%. A szinoviális térbe lassan diffundál át, és innen lassabban is eliminálódik, mint a plazmából.

Az ibuprofén májmetabolizáció után főleg renális kiválasztással, főként inaktív metabolitok formájában gyorsan eliminálódik.

Az ibuprofén még hosszú távú terápia után sem kumulálódik, mert az ibuprofén és metabolitjai 24 órával az utolsó dózis beadása után teljesen kiürülnek. A dózishoz több mint 90%-a a vizeletben található meg anyagszere termékek és azok konjugátumainak formájában. Kevesebb mint 1% választódik ki változatlan formában a vizelettel.

IV.3 Farmakodinámia

Az ibuprofén propionsav-származék, amely fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító hatással rendelkezik emberben. Vizsgálati adatok alapján feltételezik, hogy együttdáskor az ibuprofén gátolhatja a kis dózisú aspirin thrombocytá aggregációt gátló hatását.

A készítmény hatóanyagának hatásmódja jól ismert, ezzel kapcsolatosan új vizsgálati eredmény nem került benyújtásra.

IV.4 Klinikai hatásosság

A Rapidophen 400 mg lágy kapszula készítmény hatékonyságát a jóváhagyott indikációkban

megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták. A készítmény javallt akut fájdalmak és gyulladások kezelésére, valamint degeneratív és gyulladásos eredetű reumatikus betegségeket kísérő krónikus fájdalmak kezelésére és lázcsillapításra.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását számos szakirodalmi közlemény igazolja.

IV.6 Kockázatkezelési terv

A “Guideline on Good Pharmacovigilance Practices” V. Modulja alapján a generikus termékek forgalomba hozatali engedély kérelmében a kockázatkezelési terv összefoglalását a referencia termék kockázatkezelési tervének nyilvános összefoglalására kell alapozni.

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata	
Fontos azonosított kockázatok	- Gastrointestinalis biztonságosság (gastrointestinalis fekélyek, esetlegesen vérzéssel és perforációval) - Szív- és érrendszeri biztonságosság (arteriális hypertonia, palpitatiók, szívelégtelenség, szívinfarctus) - Akut túlérzékenységi reakciók - Súlyos bőrreakciók, amelyek néha halálos kimenetelűek (exfoliatív dermatitis, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális necrolysis) - Haematopoietikuss rendellenességek (anaemia, aplastikus anaemia, haemolytikus anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, agranulocytosis) - Májkárosodás, különösen hosszú időtartamú kezelés esetén (máj-elégtelenség, hepatitis, icterus) - Vesekárosodás (haematuria, interstitialis nephritis, proteinuria, folyadékretentio, emelkedett kreatininszint és karbamidszint, papillaris necrolysis, különösen hosszú időtartamú alkalmazás során) - A terhesség harmadik trimeszterében való alkalmazás az alábbi kockázatokkal jár: - a ductus arteriosus korai záródása és magzati pulmonalis hypertonia - magzati vesedysfunctio - a vérzési idő megnyúlása - a méhösszehúzódások gátlása
Fontos lehetséges kockázatok	A termékenység károsodása
Hiányzó információk	Nincs

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

Nem szükségesek.

Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása

Az engedélyezést követően hatásossági vizsgálatot nem terveznek, ilyen nem szükséges.

Kockázatcsökkentő intézkedések

Lásd a táblázatot (a következő oldalon).

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedés	További kockázatcsökkentési intézkedés
Gastrointestinalis biztonságosság (gastrointestinalis fekélyek, esetlegesen vérzéssel és perforációval)	<u>SmPC 4.3 pont</u> Az ibuprofén ellenjavallott az alább felsorolt állapotokban: - korábbi NSAID kezelés kapcsán fellépő gastrointestinalis vérzés vagy perforatio a kórelőzményben; - aktív vagy a kórelőzményben szereplő visszatérő peptikus fekély/vérzés (bizonyított fekély vagy vérzés két vagy több megkülönböztethető epizódja). <u>SmPC 4.4 pont</u> Gastrointestinalis biztonságossági megfontolások: Időskor: időskorúak esetében magasabb gyakorisággal fordulhatnak elő NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatosan kialakuló mellékhatások, különösen gastrointestinalis vérzés és perforatio. A gastrointestinalis vérzés, fekélyképződés és perforatio kialakulásának kockázata növekszik az NSAID dózisának emelésével azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében fekélybetegség szerepel, különösen, ha az vérzéssel vagy perforációval szövődött, illetőleg idős korban. E betegek kezelését a lehető legalacsonyabb dózissal kell kezdeni és megfontolandó gyomorvédő szerekkel (mint pl. mizoprosztol vagy protonpumpagátlók) történő együttes kezelés, továbbá azoknál, akik együttesen alacsony dózisú acetilszalicilsavat vagy egyéb gastrointestinalis kockázatot	Nincs

	fokozó gyógyszert szednek. Azon betegeknek, akiknek kórelőzményében gastrointestinalis toxicitás szerepel - különösen idős korban elsősorban -, a kezelés kezdeti szakaszában jelenteniük kell minden szokatlan hasi tünetet (különösen a gastrointestinalis vérzést). Óvatosság ajánlott azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyek növelhetik a vérzés vagy fekélyképződés kialakulásának kockázatát, mint a szájon át szedhető kortikoszteroidok, antikoagulánsok, mint a warfarin, szelektív szerotonin visszavétel gátlók, vagy thrombocyta ellenes készítmények, mint az acetilsalicilsav. A Veraprofennel történt kezelés során kialakuló gastrointestinalis vérzés vagy fekélyképződés esetén a kezelést meg kell szakítani. NSAID-ok csak óvatosan alkalmazhatók azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében gastrointestinalis betegség (colitis ulcerosa vagy Crohn betegség) szerepel, mivel a betegség fellángolhat.	
Szív- és érrendszeri biztonságosság (arteriális hypertonia, palpitációk, szívelégtelenség, szívinfarctus)	<u>SmPC 4.3 pont</u> Az ibuprofén ellenjavallott az alább felsorolt állapotokban: • súlyos szívelégtelenség • közvetlenül szívsebészeti beavatkozások előtt vagy után <u>SmPC 4.4 pont</u> Azon betegek esetében, akiknek kórtörténetében hypertonia és/vagy szívelégtelenség szerepel, óvatosság (orvossal, gyógyszerésszel történő konzultáció) szükséges a kezelés megkezdése előtt, mivel NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatosan folyadékretenció, hypertonia és oedema előfordulásáról számoltak be. Klinikai és epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok szerint az ibuprofén alkalmazása során kis mértékben fokozódhat az artériás thrombotikus események (pl. myocardialis infarctus, stroke) kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok (napi 2400 mg) hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. Összességében az epidemiológiai vizsgálatok szerint a kis adagokban (pl. napi ≤ 1200 mg) alkalmazott ibuprofén nem jár a myocardialis infarctus fokozott	Nincs

	kockázatával.	
Akut túlérzékenységi reakciók	<u>SmPC 4.3 pont</u> Az ibuprofén ellenjavallott az alább felsorolt állapotokban: • A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. • Egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) alkalmazásakor hörgőgörcs, asthma, náthás tünetek vagy csalánkiütés jelentkezése. <u>SmPC 4.4 pont</u> Óvatosan alkalmazandó asthma bronchiale-ban vagy allergiás betegségben jelenleg vagy korábban szenvedő betegeknél. Ezen betegeknél a gyógyszer hörgőgörcsöt válthat ki. Amennyiben egyéb NSAID hörgőgörcsöt váltott ki, a gyógyszer nem alkalmazható. Az ibuprofén súlyos allergiás reakciót válthat ki (pl. bőrvörösség, kiütés, hólyag), különösen azon betegeknél, akik túlérzékenyek acetilszalicilsavra.	Nincs
Súlyos bőrreakciók, amelyek néha halálos kimenetelűek (<i>exfoliatív dermatitis, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális necrolysis</i>)	<u>SmPC 4.4 pont</u> Igen ritkán súlyos bőrreakciókról, beleértve az esetleg végzetes kimenetelű exfoliatív dermatitis, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis kialakulásáról számoltak be NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatban (lásd 4.8 pont). A kezelés kezdetén bőrreakciók kialakulása szempontjából magasabb kockázattal rendelkező betegek: Az esetek döntő többségében a kezelés első hónapjára tehető a bőrreakciók kialakulása. Bőrkkiütés, nyálkahártya laesio, vagy a túlérzékenység bármely egyéb jelének kialakulásakor a Verapofen-kezelést meg kell szakítani.	Nincs
Haematopoietikus rendellenességek (<i>anaemia, aplastikus anaemia, haemolytikus anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, agranulocytosis</i>)	<u>SmPC 4.8 pont</u> Korai tünetek lehetnek: láz, torokfájás, felületi szájsebek, influenzaszerű panaszok, súlyos kimerültség, orr és bőr vérzékenysége. Ha ilyen tünetek fordulnak elő, azonnali orvosi segítség és az ibuprofén adásának azonnali abbahagyása szükséges.	Nincs.
Májkárosodás, különösen hosszú időtartamú kezelés esetén	<u>SmPC 4.4 pont</u> Adása körültekintést igényel májcirrhosis vagy egyéb májkárosodás esetén, mivel a vesefunkciók	Nincs

(májelégtelenség, hepatitis, icterus)	tovább romolhatnak. A legkisebb hatásos dózisban kell alkalmazni a veseműködés ellenőrzése mellett.	
Vesekárosodás (haematuria, interstitialis nephritis, proteinuria, folyadékretentio, emelkedett kreatininszint és karbamidszint, papillaris necrosis, különösen hosszú időtartamú alkalmazás során)	<u>SmPC 4.4 pont</u> Adása körültekintést igényel veseműködési zavarok esetén, mivel a vesefunkciók tovább romolhatnak. A legkisebb hatásos dózisban kell alkalmazni a veseműködés ellenőrzése mellett.	Nincs
A terhesség harmadik trimeszterében való alkalmazás	<u>SmPC 4.3 pont</u> A Verapfen 400 mg lágy kapszula ellenjavallott A terhesség harmadik trimeszterében. <u>SmPC 4.6 pont</u> - A terhesség harmadik trimeszterében valamennyi proszttaglandin szintézis gátló - cardiopulmonális toxicitást okozhat a magzatnál (a ductus arteriosus korai záródásával és pulmonális hipertenzióval) - veseműködési zavart okozhat a magzatnál, ami veseelégtelenség és oligohydramnion kialakulásához vezethet - A terhesség végén anya és újszülött gyermeke esetében egyaránt - a vérzési idő meghosszabbodását okozhatja az anti-aggregációs hatás által, ami még nagyon alacsony adagok bevétele után is előfordulhat - a méhösszehúzódások gátlását okozhatja, ami késleltetett vagy elhúzódó szüléshez vezethet.	Nincs
A termékenység károsodása	<u>SmPC 4.4 pont</u> Néhány bizonyíték szerint azok a gyógyszerek, melyek gátolják a ciklooxygenáz/ proszttaglandin szintézist, ovulációra gyakorolt hatásuk révén a női termékenység károsodását okozhatják. Azoknál a nőknél, akiknek teherbe esésük nehezített, vagy akik meddőségi kivizsgálás alatt állnak, az ibuprofen-kezelés megszakítását meg kell fontolni.	Nincs

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát a kérelmezett indikációkban.

A Rapidophen 400 mg lágy kapszula készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

A beadvány az ibuprofén készítménye, 400 mg lágy kapszulában.

A kért javallat: fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatása miatt különböző mozgásszer-
vi és ízületi betegségek, mint rheumatoid arthritis, osteoarthritis, izomfájdalmak kezelésére,
enyhe és közepesen erős fájdalmak, mint dysmenorrhoea, hátfájás, fejfájás, migrén, fogfájás
tüneteinek enyhítésére, láz csillapítására, valamint a megfázás és az influenza tüneteinek csil-
lapítására javasolt 12 éves kor feletti betegek számára.

A kérelem jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás volt. Ennek feltételei teljesül-
tek.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is
forgalmazható.

Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képvise-
lőivel 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: