



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 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:

Rubophen Thermo

**cukormentes 500 mg/10 mg citromízű
granulátum belsőleges oldathoz**

(paracetamol/fenilefrin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Sanofi-Aventis Zrt.

Kelt: 2016. január 6.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Paracetamol	11
II.2.2 Fenilefrin-hidroklorid.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
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 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19

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 Rubophen Thermo cukormentes 500 mg/10 mg citromízű granulátum belsőleges oldathoz 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 Sanofi-Aventis Zrt.

A készítmény hatóanyagai a paracetamol és a fenilefrin-hidroklorid. Tasakonként 500 mg paracetamolt és 10 mg fenilefrin-hidroklorid tartalmaz.

Egyéb összetevők: povidon 25, borkősav, nátrium-citrát, citromsav, aszkorbinsav, aszpartám, citrompor K240, citromlé 610399E, kurkumin színezék 0,65% laktózmentes (E 100) és maltodextrin

Citrom ízű és illatú, krémszínű por laminált (papír/alumínium/LDPE) tasakban, dobozban.

A Rubophen Thermo cukormentes granulátum az influenza és megfázás tüneteinek enyhítésére használható, beleértve a lázat, fejfájást, torokfájást, izom és ízületi fájdalmakat, továbbá enyhíti az orr és az orrmelléküregek dugulását és ezáltal megkönnyíti a légzést.

A készítmény felnőtteknél és 12 éves kor felett alkalmazható.

Tudnivalók a Rubophen Thermo cukormentes granulátum szedése előtt

Ne szedje a Rubophen Thermo cukormentes granulátumot

- aki allergiás a paracetamolra vagy a fenilefrin-hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek a vérnyomása magas vagy súlyos szívkoszorúér betegségben szenved;
- akinek súlyos máj- vagy vesebetegsége van;
- akinek kórosan alacsony a vérében az úgynevezett szemcsés fehérvérsejtek száma (granulocitopénia);
- akinek pajzsmirigy-túlműködése van;
- bizonyos enzim rendellenesség (glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány) esetén
- aki tartósan egyéb gyógyszeres kezelés alatt áll:
 - depresszió miatt MAO-gátló használata, vagy ha szedését kevesebb, mint 14 napja hagyta abba,
 - depresszió kezelésére triciklusos antidepresszáns szedése,
 - magas vérnyomás vagy szívkoszorúér görcs (angina) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (béta-blokkolók);
- aki 12 évesnél fiatalabb.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rubophen Thermo cukormentes granulátum alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek máj- vagy vesekárosodása van;
- aki rendszeresen fogyaszt alkoholt;
- akinek cukorbetegsége van;
- akinek vérkeringési problémái vannak (úgynevezett Raynaud szindróma);
- aki tartósan vérhígító kezelés alatt áll (antikoagulánsok; mint pl. warfarin vagy kumarin-származékok);
- akinek zárt zugú zöldhályogja (glaukómája) van;
- akinek mellékvesevelő daganata van;
- akinek prosztata-megnagyobbodása van.

A készítmény alkalmazása az ajánlottnál magasabb dózisokban súlyos májkárosodás kockázatával járhat. Aki egyéb paracetamol tartalmú gyógyszert szed (a paracetamol a Rubophen Thermo cukormentes granulátum egyik hatóanyaga), a készítmény csak orvosi javaslat alapján alkalmazhatja.

A forgalomba hozatali tapasztalatok alapján a paracetamol alkalmazása során májkárosodás alakulhat ki terápiás adagok, különösen 4 g/nap alkalmazása mellett, vagy rövid távú kezelés után is, illetve olyan betegeknél, akiknél korábban nem állt fenn májkárosodás.

Óvatosság ajánlott olyan betegek esetében, akik érzékenyek az acetilszalicilsavra vagy a nem-szteroid gyulladásgátlókra (NSAID-ok).

Óvatossággal alkalmazandó asztmás betegek esetén.

Amennyiben a Rubophen Thermo alkalmazása során (paracetamol tartalma miatt) súlyos bőrreakciók tünetei jelentkeznek – így pl. a bőr felszíni rétegének leválásával járó hólyagosodás (toxikus epidermális nekrolízis), a szájúreg, a szem és a hüvely nyálkahártyáján jelentkező hólyagos elváltozások, valamint foltos kiütéses bőrterületek (Stevens-Johnson tünetegyüttes), a gyógyszer szedését azonnal abba kell hagyni, és orvoshoz fordulni.

Egyéb gyógyszerek és a Rubophen Thermo cukormentes granulátum

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ugyanis ez a gyógyszert csak orvosi javaslatra szedhető, ha a beteg egyéb paracetamol tartalmú készítményt is használ vagy az előzőekben említett bármelyik gyógyszert alkalmazza, mert:

- a paracetamol és úgynevezett nem-szteroid gyulladásgátló szerek együttes alkalmazása fokozza a májkárosodás kockázatát;
- a szalicilamid tartalmú gyógyszer megnyújtja a paracetamol kiválasztását;
- a paracetamol és a rifampicin tartalmú gyógyszerek, illetve egyes epilepszia elleni szerek vagy egyes nyugtatók (barbiturát tartalmú gyógyszerek) együttes alkalmazása a májkárosodás lehetőségét fokozza;
- a paracetamol és egyes Parkinson-kór elleni készítmények (úgynevezett MAO-bénítók) együttes alkalmazása izgatottságot és magas testhőmérsékletet okozhat;

- a metoklopramid, domperidon tartalmú gyógyszerek fokozzák a paracetamol felszívódását;
- a paracetamol és a doxorubicin tartalmú gyógyszer együttes alkalmazása fokozza a májkárosodás kockázatát;
- klóramfenikol tartalmú gyógyszerrel együtt adva annak mérgező (toxikus) hatása megnő;
- flukloxacillin és paracetamol együttes adása során a szervezetben található sav mennyisége megnövekedhet (metabolikus acidózis) különösen fertőzés, alultápláltság vagy krónikus alkoholizmus esetén;
- káva tartalmú (kávacserjéből, *Piper methysticum*ból készült) gyógyhatású szerekkel együttes alkalmazása fokozza a májkárosodás kockázatát;
- az inzulin hatását a paracetamol nagy adagokban gátolhatja;
- a paracetamol fokozhatja a vas(II)-ionok felszívódását.

Továbbá, fenilefrin-tartalma miatt óvatosan adható egyéb szimpatomimetikumokkal és értágítókkal.

A Rubophen Thermo cukormentes granulátum egyidejű bevétele étellel, itallal, és alkohollal

A kezelés ideje alatt tilos alkoholt fogyasztani. A Rubophen Thermo cukormentes granulátum alkalmazása alkohollal együtt májkárosodást okozhat.

A grépfrút vagy ebből készült ital csökkentheti a paracetamol hatását.

Terhesség, szoptatás, és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a Rubophen Thermo cukormentes granulátum használata nem javasolt a terhesség alatt. Terhes és szoptató nők esetében a Rubophen Thermo cukormentes granulátum csak orvosi javaslat alapján alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az arra érzékeny egyéneknél a Rubophen Thermo szédülést okozhat, így a fokozott figyelmet igénylő tevékenységek végzését hátrányosan befolyásolhatja. Ebben az esetben a járművezetés és balesetveszélyes munka végzése nem javasolt!

A Rubophen Thermo cukormentes granulátum nátriumot és fenilalanin-forrást tartalmaz.

A készítmény 121,34 mg nátriumot tartalmaz tasakonként, s kontrollált nátrium tartalmú diéta esetén ezt a mennyiséget figyelembe kell venni.

A készítmény fenilalanin-forrást tartalmaz. Káros lehet fenilketonúriában szenvedő betegeknek.

A készítmény nem tartalmaz laktózt, így alkalmas laktóz-intoleranciában szenvedő betegek számára is.

Hogyan kell szedni a Rubophen Thermo cukormentes granulátumot?

Más, paracetamol tartalmú készítménnyel együtt nem alkalmazható a túladagolás elkerülése érdekében.

A készítmény ajánlott adagja felnőttek (beleértve az időskorúakat), valamint 12 éves kor feletti gyermekek esetében: egy tasakot fel kell oldani egy pohár forró (de nem forrásban levő) vízben, naponta legfeljebb négyszer. Az egyes adagok alkalmazása között legalább 4 óra időtartamnak kell eltelnie.

Nem alkalmazható 4 tasaknál több 24 órán belül.

12 éves kor alatti gyermekeknél a magas hatóanyag-tartalom miatt a készítmény nem alkalmazható.

Akinek tünetei, illetve Ön állapota 3 nap után nem javul vagy rosszabbodik, annak a készítmény alkalmazását abba kell hagynia, és orvoshoz kell fordulni a klinikai állapot felülvizsgálása céljából.

Orvosi felügyelet nélkül a készítmény legfeljebb 7 napig alkalmazható.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek: nem tanácsos vese- és májkárosodásban szenvedő betegek esetében a maximális adagok alkalmazása, és javasolt, hogy a gyógyszer adagjainak bevétele között legalább 6 óra teljen el.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Rubophen Thermo cukormentes granulátumot fogyasztott?

Azonnal orvoshoz kell fordulni túladagolás esetén, vagy ha egy gyermek a készítményt véletlenül elfogyasztotta. Még akkor is fel kell keresni az orvost, ha a beteg jól érzi magát, mivel fennáll a később bekövetkező súlyos májkárosodás veszélye. Az előírtnál nagyobb adagok alkalmazása károsíthatja a májat. Ennek tünete az első 24 órában sápadtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, gyengeség, fokozott izzadás és hasi fájdalom lehet. A paracetamol túladagolása hasnyálmirigy-gyulladást és akut veseelégtelenséget is okozhat.

A májkárosodás tünetei csak a toxikus adag bevitelét követő 2-3 nap elteltével jelentkeznek. A kezdeti súlyos tünetek hiányának ellenére is azonnal orvosi ellenőrzésre van szükség.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Rubophen Thermo cukormentes granulátumot?

Ha szükséges, vegye be a következő adagot, amint tudja, de ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Rubophen Thermo cukormentes granulátum is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a készítményt az ajánlott adagban alkalmazzák, a mellékhatások előfordulása általában ritka vagy nagyon ritka és általában enyhe lefolyású.

Néhány mellékhatás súlyos következményekkel is járhat. Aki az alább felsorolt bármely mellékhatás kialakulását észleli, ne szedje tovább a Rubophen Thermo citromízű granulátumot és azonnal értesítse kezelőorvosát:

- angioödéma, mely a bőr mélyebb rétegeinek hirtelen kialakuló duzzanatával jár, és érintheti a torkot, a szemhéjakat, ajkakát és a nemi szerveket is (nem ismert gyakoriságú mellékhatás);
- anafilaxiás sokk, mely a vérnyomás hirtelen csökkenésével és légzészavarokkal járó életveszélyes allergiás reakció (nem ismert gyakoriságú mellékhatás);
- a bőr felszíni rétegének leválásával járó nyálkahártya-hólyagosodás (toxikus epidermális nekrolízis), a szájüreg, a szem és a hüvely nyálkahártyáján jelentkező hólyagos elváltozások, valamint foltos kiütéses bőrtünetek (Stevens-Johnson tünetegyüttes); úgynevezett fix gyógyszerkiütés (mindig ugyanazon a helyen jelentkező vörös, kerek folt), a bőr gennyes felhólyagosodása (pusztulózis). (Nagyon ritka mellékhatások);
- allergiás eredetű szívkoszorúér-görcs (Kounis szindróma, nem ismert gyakoriságú mellékhatás).

A következő mellékhatások fordulhatnak elő a készítmény hatóanyagaival összefüggésben:

Paracetamol tartalma miatt:

Ritka mellékhatások (10 000-ből 1-10 beteget érint): gyomortáji fájdalom, hányinger, hányás.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint):

- asztma, orrnyálkahártya duzzanat
- vérképzőszervi rendellenességek, pl. vérlemezkeszám, fehérvérsejtszám csökkenés,
- bőrpír, csalánkiütés, bőrkkiütés,
- sárgaság.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- érzékeny egyéneken túlérzékenységi reakciók (bőrvörösség, bőrkkiütés, viszketés, nyálkahártya tünetek) alakulhatnak ki,
- fehérvérsejtek számának csökkenése (agranulocitózis), a vér oxigénszállító képességének csökkenése (methemoglobinaemia),
- hörgőgörcs,
- nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során mérgező, igen nagy adagokban halálos májkárosodást (visszafordíthatatlan májszövet pusztulást) okozhat. Ennek korai tünetei: sápadtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, izzadás, általános gyengeség, rossz közérzet, hasi fájdalom,
- sejtpusztulással járó májgyulladás, ami akut májkárosodáshoz vezethet.

Fenilefrin-tartalma miatt:

Nagyon ritka mellékhatások:

- a vérnyomás emelkedése,
- szapora vagy lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- fejfájás, szédülés, álmatlanság, remegés,
- nyugtalanság, hallucinációk,
- hányás, hasmenés,
- vizeletelakadás.

Hogyan kell a Rubophen Thermo cukormentes granulátumot tárolni?

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, de a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Rubophen Thermo cukormentes 500 mg/10 mg citromízű granulátum belsőleges oldathoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. október 20-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10a. cikk és I. melléklet II. rész 1. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 1. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga a paracetamol és a fenilefrin-hidroklorid.

A kérelem gyógyszer család-bővítés, s a hatóanyagok és kombinációjuk jól megalapozott gyógyászati alkalmazására hivatkozott. A gyógyszer család már forgalomba hozatalra engedélyezett tagjai:

- Rubophen Thermo 500 mg/10 mg echinacea-csipkebogyó ízű granulátum belsőleges oldathoz,
- Rubophen Thermo 500 mg/10 mg narancs-gyömbér ízű granulátum belsőleges oldathoz,
- Rubophen Thermo 650 mg/10 mg granulátum belsőleges oldathoz,
- Rubophen Thermo 650 mg/10 mg cseresznye ízű granulátum belsőleges oldathoz.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-biztonsági Intézet engedélyezte a Rubophen Thermo 500 mg/10 mg cukormentes citromízű granulátum belsőleges oldathoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Sanofi-Aventis Zrt.

A Rubophen Thermo 500 mg/10 mg cukormentes citromízű granulátum belsőleges oldathoz javallata: megfázás és influenza okozta panaszok enyhítése, beleértve a fejfájás, egyéb fájdalmak, torokfájás, orrdugulás enyhítését és a lázcsillapítást.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Rubophen Thermo cukormentes 500 mg/10 mg citrom ízű granulátum belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény paracetamolt és fenilefrin-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme családbővítés.

II.2 Hatóanyagok

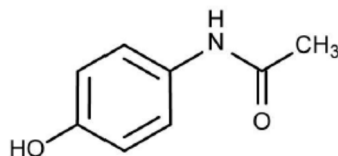
II.2.1 Paracetamol

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

Nemzetközi szabadnév (INN): paracetamol

Kémiai név: N-(4-hidroxifenill)-acetamid

Szerkezet:



A hatóanyag fehér, kristályos por, vízben mérsékelten, etanolban bőségesen oldódik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az egyik hatóanyag-gyártó esetén a maradék reagens, az utolsó lépésben használt oldószer, az újravizsgálati idő, a csomagolóanyag, valamint a tárolási utasítás, a másik hatóanyag-gyártó esetén az utolsó lépésben használt oldószer, az újravizsgálati idő, valamint a csomagolás vonatkozásában.

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 megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A CEP tartalmazza az újravizsgálati időre és a csomagolóanyagra vonatkozó információkat mindkét hatóanyag gyártó esetén.

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

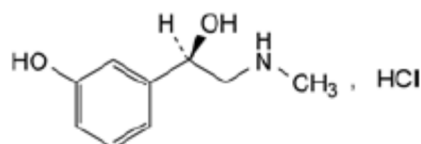
II.2.2 Fenilefrin-hidroklorid

A fenilefrin-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP-ek formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): phenylephrine hydrochloride

Kémiai név: (R)-1-(3-Hidroxifenil)-2-(metilamino)etanol hidroklorid

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben és alkoholban bőségesen oldódik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az egyik hatóanyag-gyártó esetén a maradék oldószer, a másik hatóanyag-gyártó esetén a maradék oldószer, a fémszennyezés, az újravizsgálati idő, valamint a csomagolás vonatkozásában.

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 megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották az egyik hatóanyag gyártó esetén. A másik hatóanyag gyártó esetén a CEP tartalmazza az újravizsgálati időt.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja családbővítés, cukormentes granulátum belsőleges oldathoz kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A gyógyszerkészítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a gyógyszer a következő segédanyagokat tartalmazza: povidon 25, borkősav, nátrium-citrát, citromsav, aszcorbinsav, aszpartám, citrompor K240, citromlé 610399E, kurkumin színezék 0,65% laktózmentes (E 100) és maltodextrin.

A gyógyszerkészítmény külleme: citrom ízű és illatú krémszínű por.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A gyógyszer 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 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.

Csomagolása: laminált papír/Al/LDPE tasak és doboz.

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 éves lejárati időt; a készítmény nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Rubophen Thermo cukormentes 500 mg/10 mg citrom ízű granulátum belsőleges oldathoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a gyógyszerkészítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok 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 paracetamol nem-opiát és nem-szalicilát származék fájdalom-és lázcsillapító gyógyszer. Ezen hatásait feltehetőleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin-szintézis gátlásán keresztül fejti ki. Gyulladásgátló hatása nincs. Terápiás dózisban nem gátolja a ciklooxygenáz-enzimet a perifériás szövetekben.

A fenilefrin a szimpatomimetikumok csoportjába tartozó hatóanyag. Aktiválja az $\alpha 1$ és $\alpha 2$ receptorokat, valamint elősegíti a noradrenalin felszabadulását is. Terápiás dózisban nem kötődik az $\beta 1$ és $\beta 2$ receptorokhoz.

III.3 Farmakokinetika

A paracetamol főként a vékonybélből szívódik fel elsőrendű kinetikával, a sebessége függ a gasztrointesztinális telítettségtől. Megoszlása gyors és egyenletes, metabolizációja során a molekula glükuronidálódik és szulfatálódik.

A fenilefrinnel kapcsolatosan nincs állatkísérletes adat.

III.4 Toxikológia

A két hatóanyag toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. A paracetamol máj-és vesetoxikus hatása a legújabb adatok alapján már terápiás vagy rövid távú adagolás során is jelentkezhet.

Állatokon végzett mutagenicitással, carcinogenicitással, teratogenicitással, fertilitással kapcsolatos adatokat, valamint szoptatásra és terhességre vonatkozó humán adatok is rendelkezésre állnak, melyeket közlemény formájában nyújtottak be.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

Rubophen Thermo 500 mg/10 mg cukormentes citromízű granulátum belsőleges oldathoz készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A paracetamol fájdalom-és lázcsillapító gyógyszer. Gyulladásgátló hatása nincs. A fenilefrin a szimpatomimetikumok csoportjába tartozó hatóanyag.

A készítménnyel bioegyenértékűségi vizsgálatot nem végeztek. A jól megalapozott használat miatt a beadvány szakirodalmi alátámasztásokon alapul.

IV.2 Farmakokinetika

A paracetamol főként a vékonybélből szívódik fel elsőrendű kinetikával, a sebessége függ a gasztrointesztinális telítettségtől. Gyorsan és teljes mértékben abszorbeálódik, bár a biohasznosulása nem teljes a májban történő first-pass metabolizmus miatt. Megoszlása egyenletes a szövetek között, átmegy a placentán és a vér-agy gáton is. Orális alkalmazás után kb. 25%-a metabolizálódik a first-pass effektus miatt. A vesén keresztül eliminálódik.

A fenilefrin azonnal és teljes mértékben abszorbeálódik orális adagolás után. A relatív biohasznosulása egyénenként különböző mértékű. A vér-agy gáton és az anyatejbe történő penetrálódása minimális mértékű. Pre-szisztémás metabolizáción megy keresztül, főként a gasztrointesztinális traktus enterocitáinak köszönhetően. A vizelettel ürül.

IV.3 Farmakodinámia

A paracetamol nem-opiát és nem-szalicilát származék fájdalom-és lázcsillapító gyógyszer gyulladásgátló hatása nélkül. Ezen hatásait feltehetőleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin-szintézis gátlásán keresztül fejti ki. Terápiás dózisban nem gátolja a ciklooxygenáz-enzimet a perifériás szövetekben.

A fenilefrin egy poszt-szinaptikus α -receptor agonista. Ismert dekongesztáns, mely vazokonstrikcióval csökkenti az oedemát és az orrnyálkahártya-duzzanatot.

IV.4 Klinikai hatásosság

A klinikai dokumentáció megfelelő módon részletezi a paracetamol fájdalomcsillapító hatását enyhe és közepes erősségű fájdalmak esetén, úgymint torokfájás, posztoperatív fájdalmak, migrén és fejfájás, valamint a fenilefrin orrdugulást csökkentő hatását közleményekkel alátámasztva.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A mellékhatás-bejelentések alapján a paracetamol májtoxikus hatása már terápiás dózisban is jelentkezhet.

A két hatóanyagot régóta alkalmazzák a fentebb tárgyalt kórképek kezelésére. A megadott dózisban megfelelő alkalmazás mellett a készítmény kockázat/haszon aránya pozitívnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

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

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	- Túladagolás (véletlen és szándékos, beleértve az önsértő magatartást és az öngyilkosságot). - Akut májelégtelenség. - Akut veseelégtelenség a túladagolással összefüggésben. - Bőrt érintő súlyos nemkívánatos hatások (toxikus epidermalis necrolysis [TEN], Stevens-Johnson-szindróma). - Haemolysis olyan betegeknel, akiknél korábban meglévő súlyos haemolyticus anaemia vagy glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány áll fenn. - Vérszám-rendellenesség (agranulocytosis, thrombocytopenia). - Súlyos allergiás reakciók (angioneurotikus ödéma, anafilaxiás sokk, Kounis szindróma). - Súlyos kardiovaszkuláris szövődmények (beleértve: magas vérnyomás, tachycardia, szívritmuszavarok).
Fontos lehetséges kockázatok	- Warfarin-típusú vegyületekkel együtt alkalmazva vérzés. - Terhesség alatti alkalmazás (a fenilefrin vasoconstrictor tulajdonsága miatt)
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.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérlőirataiban 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 Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány családbővítési kérelem, amely a hatóanyagok jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyagok hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A Rubophen Thermo 500 mg/10 mg cukormentes citromízű granulátum belsőleges oldathoz készítmény forgalomba hozatali engedélykérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a paracetamol és a fenilefrin-hidroklorid hatóanyagok kombinációja. A kért javallat: megfázás és influenza okozta panaszok enyhítése, beleértve a fejfájás, egyéb fájdalmak, torokfájás, orrdugulás enyhítését és a lázcsillapítást.

A beadvány jogalapja gyógyszer család-bővítés, jól megalapozott gyógyászati felhasználásra való hivatkozással. A beadványban szereplővel azonos hatóanyag-összetételű, attól csak az ízesítésben és/vagy cukortartalmában különböző más gyógyszerkészítmények forgalomban vannak.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

A Rubophen Thermo 500 mg/10 mg cukormentes citromízű granulátum belsőleges oldathoz gyógyszerkészítmény forgalomba hozatalra engedélyezhető.

V.2 Oszályozás

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: