



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**FLAMBORIN 500 mg tableta**

**(metamizol-nátrium-monohidrát)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt.**

**Kelt: 2017. február 21.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	12
I. Bevezetés .....	13
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	14
II.2 Hatóanyag .....	14
II.3 Gyógyszerkészítmény .....	15
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....	16
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés .....	17
III.2 Farmakológia .....	17
III.3 Farmakokinetika .....	17
III.4 Toxikológia .....	17
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....	18
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....	18
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés .....	19
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok .....	19
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat .....	19
IV.3 Farmakodinámia .....	20
IV.4 Klinikai hatásosság .....	20
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....	20
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....	21
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás .....	23
V.2 Osztályozás .....	23
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	23
<b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b>	

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Flamborin 500 mg tabletták gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Richter Gedeon Nyrt.

A készítmény hatóanyaga a metamizol-nátrium-monohidrát.

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

Fehér vagy törtfehér, kerek, lapos tabletták, az egyik oldalon bemetszéssel. Átmérője körülbelül 12,5 mm. A tabletták PVC//Al /papír buborékcsomagolásban és kartondobozban kerülnek forgalomba.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Flamborin Tabletták (a továbbiakban: Flamborin) hatóanyaga, a metamizol-nátrium-monohidrát, amely fájdalom- és láz csillapítására szolgál.

A Flamborin 10 éves, vagy ennél idősebb gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél alkalmazható az alábbiak kezelésére:

- sérüléseket vagy műtéti beavatkozásokat követő heveny, súlyos fájdalmak,
- görcsös (kólikás) hasi fájdalmak,
- daganatok okozta fájdalmak,
- egyéb heveny vagy krónikus, súlyos fájdalmak, ahol más terápiás módszerek nem javallottak,
- egyéb kezelésekre nem reagáló, magas láz.

### Tudnivalók a Flamborin szedése előtt

*Ne szedje a Flamborin tablettát:*

- aki allergiás a metamizolra, más pirazon-származékokra (pl. propifenazon, fenazon), illetve pirazolidin-származékokra (pl. fenilbutazon, oxifenilbutazon) (beleértve azon betegeket, akiknél pl. agranulocitózis alakult ki e hatóanyagok beszedését követően), vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek tudomása van arról, hogy szervezete nem tolerálja a fájdalomcsillapítókat (fájdalomcsillapító szer okozta asztmája van, vagy csalánkiütéses/angioödémás típusú reakciója alakul ki fájdalomcsillapító hatására). Ez azokra a betegekre is vonatkozik, akiknél hörgőgörcs (az alsó légutak hirtelen szűkülete) vagy egyéb túlérzékenységi reakciók alakulnak ki, amikor fájdalomcsillapítót, például szalicilátokat és paracetamolt,

- vagy egyéb, nem kábító hatású fájdalomcsillapítókat, például diklofenákot, ibuprofént, indometacint vagy naproxént szednek;
- akinek csontvelőműködési rendellenessége van, például daganatellenes citosztatikus kezelések után;
  - akinek vérképzési zavara van (a vérképzőrendszer megbetegedése);
  - akinek veleszületett glükóz-6-foszfát dehidrogenáz hiánya van (örökletes betegség, aminél fennáll a vörösvértestek szétesésének kockázata);
  - aki heveny, visszatérő tünetekkel járó, hepatikus porfíriában szenved (a hemoglobinképzés zavarát okozó, örökletes betegség), mert fennáll a porfíriás roham kialakulásának kockázata;
  - aki a terhesség első három vagy utolsó három hónapjában van;
  - aki szoptat.

A metamizolt 3 hónaposnál fiatalabb, illetve 5 kg-nál kisebb testsúlyú csecsemők nem kaphatják.

#### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

Akire az alábbiak közül bármelyik vonatkozhat, a Flamborin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a Flamborin a pirazonon-származékok közé tartozó metamizolnátriumot tartalmaz, amelynek esetében fennáll a ritka, de életveszélyes sokk (hirtelen keringés-összeomlás) és az agranulocitózis (bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése által okozott heveny rendellenesség) kockázata.

Súlyos túlérzékenységi reakciók (anafixiás/anafilaktoid reakciók): ne szedje a Flamborin tablettát

- aki ismert, hogy túlérzékeny (anafixiás reakcióval reagál) a Flamborin tablettára; vagy fennáll annak a kifejezett kockázata, hogy más fájdalomcsillapítókra is hasonló módon reagál;
- aki allergiás vagy más (immunológiai) védekező reakciókat mutat a Flamborin tablettára; vagy fennáll annak a kifejezett kockázata, hogy más pirazonokra és pirazolidinekre (kémiailag rokon vegyületekre) is hasonló módon reagál;
- aki az agranulocitózis (a fehérvérsejtek számának csökkenése), pancitopénia (a fehérvérsejtek, a vörösvértestek és a vérlemezkék számának egyidejű csökkenése) vagy trombocitopénia (a vérlemezkék számának csökkenése) jeleit mutatja, amely magas lázzal, torokfájjal, a száj-, az orr- vagy a torok gyulladásával, orrvérzéssel vagy ínyvérzéssel jellemezhető. (Ekkor azonnal abba kell hagyni a Flamborin alkalmazását!)

Akinél az alábbi rendellenességek/túlérzékenység állnak fenn, annál a Flamborinnal szembeni túlérzékenységi reakciók kockázata jelentősen megnőhet:

- a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel szembeni túlérzékenység (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák), melynek tünete a viszketés és a duzzanat (csalánkiütés, angioödéma);
- rohamokban jelentkező légszomj a hörgők falának összehúzódása miatt (hörgőasztma), különösen, ha a beteg egyúttal orrmelléküreg- és arcüreggyulladásban szenved vagy orrpolipja van;
- krónikus csalánkiütés;
- színezőanyagokkal (pl. tartrazinnal: E102) vagy tartósítószerrel (pl. benzoáttal: E210-213) szembeni túlérzékenység;

- alkohollal szembeni intolerancia, amikor akár kis mennyiségű alkoholra is tüszögéssel, könnyezéssel és súlyos arcpirosodással reagál. Ez az alkohol-intolerancia addig még nem diagnosztizált fájdalomcsillapító-intolerancia jele is lehet.

Akinél a túlérzékenységi reakciók kockázata fokozottan fennáll, a Flamborint csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelése után kaphatja. Ilyen esetekben szoros orvosi megfigyelés alatt kell állnia.

Különösen a túlérzékeny betegeknél alakulhat ki anafilaxiás reakció. Ezért a kezelőorvos fokozott körültekintéssel fog eljárni, amennyiben a beteg asztmás beteg vagy túlérzékenységi reakciókra hajlamos.

Súlyos bőrreakciók is előfordulhatnak. Metamizol-nátrium alkalmazása során beszámoltak a következő életveszélyes bőrreakciókról: Stevens-Johnson szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN). A SJS és a TEN tüneteinek jelentkezése esetén (mint pl. a gyakran hólyagosodással vagy nyálkahártya-elváltozással kísért progresszív bőrkiütés) a Flamborinnal történő kezelést azonnal abba kell hagyni, valamint orvoshoz kell fordulni! A metamizol szedését a későbbiekben sem szabad folytatni!

Alacsony vérnyomásos reakciók, ugyanis a Flamborin vérnyomáscsökkentést válthat ki. Ennek kockázata növekszik, ha a betegnek

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

Akinél az alacsony vérnyomásos reakciók kockázata fennáll, a Flamborin alkalmazását gondosan mérlegelni kell, és a beteget orvosi felügyelet alatt kell tartani. A kezelőorvos megelőző intézkedéseket (pl. a vérkeringés stabilizálására) tehet a vérnyomáscsökkentés kockázatának csökkentése érdekében.

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

#### *Súlyos máj- és vesekárosodásban szenvedő betegek*

Vese- vagy májműködési rendellenesség esetén a Flamborint csak a kezelőorvos gondos mérlegelését követően, megfelelő elővigyázatossági intézkedések mellett lehet alkalmazni.

*Időskorúak* esetében a metamizol-nátrium bomlástermékeinek kiürülése lelassulhat.

#### *Gyermekek*

A tableta 500 mg-os hatóanyagtartalma és gyógyszerformája miatt gyermekeknek 10 éves kor, valamint 30 kg-os testtömeg alatt nem adható.

### *Egyéb gyógyszerek és a Flamborin*

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

A metamizol-nátrium kölcsönhatásba léphet az alábbi hatóanyagokkal:

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

A metamizol-nátrium csökkentheti a ciklosporin (az immunrendszer működésének elnyomására használt gyógyszer) vérszintjeit. Együttadás esetén szükség lehet a ciklosporin dózisának növelésére.

### *Terhesség és szoptatás*

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

A Flamborin alkalmazása ellenjavallt a terhesség első három hónapjában.

A terhesség második három hónapjában a Flamborin csak az orvossal való előzetes megbeszélést, valamint az előnyök és a kockázatok orvos általi gondos mérlegelését követően alkalmazható.

A terhesség utolsó három hónapjában tilos szedni a Flamborin tablettát az anyánál és a gyermeknél kialakuló szövődmények (például vérzések, vagy a magzat vérellátása szempontjából fontos Botalli-vezeték idő előtti elzáródása) kockázatának fokozódása miatt.

A metamizol bomlástermékei kiválasztódnak az anyatejbe. Nem áll rendelkezésre megfelelő adat a metamizol szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásairól. A Flamborin szedése alatt, valamint az utolsó adag bevitelét követő legalább 48 órán keresztül nem szabad szoptatni.

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

Az ajánlott adagtartományon belül a készítménynek nincsenek ismert káros hatásai a reakciókészségre és a koncentrációra. Óvintézkedésként azonban - legalábbis a nagyobb adagok alkalmazása esetén - figyelembe kell venni a képességek gyengülésének lehetőségét. Ilyen esetekben a betegek nem kezelhetnek gépeket, nem vezethetnek gépjárműveket, illetve nem végezhetnek egyéb, veszéllyel járó tevékenységeket.

### *A Flamborin nátriumot tartalmaz*

Ez a gyógyszer 1,42 mmol (azaz 32,7 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, amit kontrollált nátriumdiéta esetén figyelembe kell venni.

### **Hogyan kell szedni a Flamborint?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni.

Az adagolás a fájdalom erősségétől vagy a láz súlyosságától, valamint a kezelésre adott egyéni válaszreakció mértékétől függ. Fájdalom- illetve láz kezelésénél mindig a csillapításra elegendő, legalacsonyabb adagot kell alkalmazni.

A kezelés időtartamát a kezelőorvos fogja meghatározni. A fájdalomcsillapítókat ajánlatos legfeljebb 3-5 napig szedni, ezt követően további tanácsért a kezelőorvoshoz (vagy fogorvoshoz) kell fordulni!

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

*15 éves vagy annál idősebb serdülők (> 53 kg) és felnőttek*

Legfeljebb 2 tabletták Flamborint (1000 mg metamizol-nátrium-monohidráttal) vehetnek be egyszeri adagban. A napi maximális adagtól függően az egyszeri adagot naponta legfeljebb 4-szer lehet bevenni, 6-8 órás időközökkel.

A bevételt követően 30-60 perc múlva várható egyértelmű hatás.

Az alábbi táblázat az ajánlott egyszeri és a maximális napi adagokat ismerteti testsúlytól vagy életkortól függően:

<i>Testsúly/Életkor</i>		<i>Egyszeri adag</i>		<i>Napi maximális adag</i>	
<i>kg</i>	<i>életkor</i>	<i>tabletták</i>	<i>mg</i>	<i>tabletták</i>	<i>mg</i>
30-53	10 - 14 év	1	500	4	2000
több mint 53	15 éves kor felett	1-2	500-1000	8	4000

*Idősek és gyenge egészségi állapotú betegek*

Esetükben az adagot csökkenteni kell, mert a metamizol bomlástermékeinek kiürülése lelassulhat.

*Máj- és vesekárosodásban szenvedő betegek*

Mivel vese- és májkárosodás fennállása esetén a kiürülés sebessége csökken, a nagy adagok többszöri alkalmazását el kell kerülni. Az adag csökkentése nem szükséges rövid ideig tartó gyógyszeresedés esetén.

A metamizol súlyos máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő hosszú ideig tartó alkalmazásával kapcsolatban jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat.

#### *Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél*

A tableta 500 mg-os hatóanyagtartalma és gyógyszerformája miatt gyermekeknek 10 éves kor valamint 30 kg-os testtömeg alatt nem adható!

Gyermekeknél láz esetén általában elegendő a 10 mg/ttkg metamizol-nátrium adag.

A 14 évesnél fiatalabb gyermekeknek egyszeri adagként 8-16 mg/ttkg metamizol-nátriumot kell adni.

A napi maximális adagtól függően az egyszeri adagot naponta legfeljebb 4-szer lehet bevenni, 6-8 órás időközökkel.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére szolgál, amennyiben a beteg nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni.

#### *Mit tegyen, aki az előírtnál több Flamborint vett be?*

Haladéktalanul keresse fel orvosát, akinél a túladagolás alábbi tüneteinek bármelyike jelentkezik: hányinger, hányás, gyomor- vagy hasi fájdalom, beszűkült veseműködés, illetve akár heveny veseelégtelenség, szédülés, álmoság (aluszékonyság), eszméletvesztés, görcsrohamok, vérnyomásesés, amely súlyos esetben sokkot (a keringés hirtelen összeomlását) idézhet elő, szívritmuszavar (szabálytalan és esetenként gyors szívdobogás).

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

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

#### *Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Flamborint?*

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

### **Lehetséges mellékhatások**

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

Akinél az alábbi mellékhatások bármelyike előfordul, azonnal hagyja abba a Flamborin szedését, és haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát! Ezek a reakciók ritkák, de életveszélyesek lehetnek. Akkor is előfordulhatnak, ha a metamizol-nátrium szedése korábban nem okozott problémát.

Az ilyen legfontosabb mellékhatások:



- sokk (a keringés hirtelen összeomlása).

Figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés, kellemetlen érzés a szív környékén és fulladás, légszomj. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás, gyors pulzus és hidegérzet a karokban és a lábokban (vérnyomás kritikus mértékű esése). A metamizol 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. A sokk első jeleinek észlelésekor azonnal orvosi segítséget kell kérni! Az orvos megérkezéséig a felsőtestet vízszintes helyzetbe kell helyezni, a lábakat felpolcolni. A hidegrázás megelőzése érdekében a beteg legyen betakarva!

- bizonyos fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése (agranulocitózis).

Nem szedheti tovább a Flamborin tablettát a beteg a következő tünetek bármelyikének előfordulása esetén: az általános egészségi állapot váratlan romlása, nem múló vagy visszatérő láz, a nyálkahártyák fájdalmas elváltozásai, különösen a szájon, az orron és a torokban.

Ilyenkor orvosi segítséget kell kérni, s a Flamborin szedését a laboratóriumi vizsgálatok (vérsüllyedés, vérkép) eredményének elkészültét megelőzően abba kell hagyni!

Az agranulocitózis kockázata fokozódik, ha a metamizol szedése egy hétnél tovább tart. Kialakulása nem dózisfüggő, a gyógyszer szedése során bármikor kialakulhat. Tipikus tünetei közé tartozik a magas láz, a hidegrázás, a torokfájás, a nyelési nehézségek, valamint a nyálkahártya-elváltozás (pl. a szájüregben, az orron, a torokban és a genitáliákon, illetve a végbéltájékon). Az antibiotikumokat szedő betegeknél azonban ezek a jelek minimálisak lehetnek. A nyirokcsomók vagy a lép csak csekély mértékben vagy egyáltalán nem duzzad meg. A vörösvértest-süllyedés jelentősen megnő, míg a granulociták száma nagymértékben csökkent, vagy akár teljes mértékben hiányoznak. A haemoglobin-, a vörösvértestek- és a vérlemezkék száma általában normális.

- vérszegénység és egyidejű csontvelőműködési zavar (aplasztikus anémia), valamint
- egyidejű vérszegénység, csökkent fehérvérsejtszám és csökkent vérlemezkészám (pancitopénia). Az aplasztikus anémia és a pancitopénia jelei a következők: általános kellemetlen érzés, fertőzésre való hajlam, nem múló láz, vérömlenyek, verses és sápadtság. Ezek a reakciók akkor is kialakulhatnak, ha a metamizol-nátriumot korábban problémamentesen alkalmazták.

- súlyos bőrreakciók (Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).

Ezek tüneteinek jelentkezése esetén (mint pl. a gyakran hólyagosodással, hámlással vagy különösen a száj-, az ajkak-, az orr- és a nemi szervek környékén nyálkahártya-elváltozással kísért progresszív bőrkiütés) a Flamborinnal történő kezelést azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad folytatni!

- Fix, gyógyszer okozta kiütés.

A fix, gyógyszer okozta kiütés mélykék vagy sötétvörös színű bőrkiütés, néha hólyagosodással. A Flamborint nem szabad tovább szedni, ha bőrelváltozások alakulnak ki. Kiütések jelentkezése esetén mihamarabb orvoshoz kell fordulni!

### *Egyéb lehetséges mellékhatások*

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): vérnyomásesés, amelyet a gyógyszer közvetlen hatása okozhat, és nem jár együtt a túlérzékenységi reakciók egyéb jeleivel. Túlérzékenységi reakció csak ritkán okoz súlyos vérnyomásesést. A vérnyomásesés kockázata fokozott lehet nagyon magas láz esetén. A súlyos vérnyomásesés jellemző tünetei a következők: emelkedett pulzusszám, sápadtság, remegés, szédülés, hányinger és eszméletvesztés.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- csökkent fehérvérsejtszám a vérben (leukopénia),
- bőrkiütések.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a vérlemezkék számának csökkenése a vérben (trombocitopénia). Akkor is előfordulhat, ha a metamizol szedése korábban nem okozott problémát;
- heveny vesekárosodás (a vizelet mennyiségének csökkenésével vagy teljes elapadásával, illetve fehérje ürülése a vizelettel) különösen a keringő vértérfogat csökkenése, a kórtörténetben szereplő vesebetegség, illetve túlادagolás esetén;
- a vese szövetének gyulladása.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból a mellékhatás előfordulásának gyakorisága nem állapítható meg):

- súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás/anafilaktoid reakciók). Az enyhébb anafilaxiás reakciók tipikusan bőr- illetve nyálkahártya tünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók (bőr- és nyálkahártya-reakciók, pl. viszketés, égő érzés, vörösség, csalánkiütés, duzzanat; légszomj; emésztőrendszeri panaszok, pl. émelygés, hányás) súlyosabb formát ölthetnek, a teljes testet érintő csalánkiütéssel, a bőr- és a nyálkahártyák súlyos mértékű duzzanata (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és a keringés összeomlásával (sokkal). Ezek a mellékhatások előfordulhatnak akkor is, ha előzőleg már komplikációk nélkül alkalmazták a metamizolt;
- a fájdalomcsillapító szer okozta asztma-szindrómában szenvedő betegeknél a túlérzékenységi reakció jellemzően asztmás roham (légszomj) formájában jelentkezik;
- túlérzékenységi reakciót követően fellépő mellkasi szorító fájdalom vagy szívroham (Kounis szindróma);
- asztmás krízis (különösen acetilszalicilsavra érzékeny betegeknél);
- hányinger, hányás, gyomorirritáció, hasmenés;
- mélykék vagy sötétvörös bőrkiütés (fix gyógyszer okozta kiütések), esetenként

hólyagokkal;

- a vizelet vörös elszíneződését okozhatja a metamizol egy ártalmatlan bomlásterméke (rubazonsav).

### **Hogyan kell a Flamborint tárolni?**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó és gyermekektől elzárva tartandó.

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Flamborin 500 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. október 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (1.) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. b) pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be (nemzeti eljárás, generikus beadvány).

A kérelmezőnek 2015 óta forgalomba hozatali engedélye van a készítmény más gyógyszerformájára: Flamborin 500 mg/ml belsőleges oldatos csepp.

A kérelem referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget kívánt igazolni. A referens készítmény az 1998-ban, Németországban engedélyezett Novalgin 500 mg filmtabletta (Sanofi-Aventis GmbH) volt.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Flamborin 500 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Gedeon Richter Nyrt.

A készítmény hatóanyaga a metamizol-nátrium.

A Flamborin 500 mg tabletta terápiás javallata:

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

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Flamborin 500 mg tabletta gyógyszerkészítmény metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz generikus kérelmet.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1998-ban, Németországban engedélyezett Novalgin 500 mg filmtabletta (Sanofi-Aventis GmbH) volt.

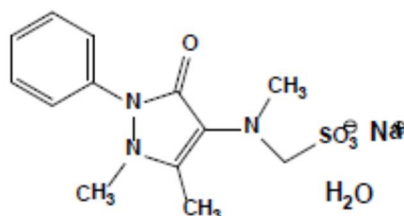
### II.2 Hatóanyag

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, polimorfára 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-maradékra vonatkozóan.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 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 referenci anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

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

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy tört fehér, kerek, lapos tableta, az egyik oldalon bemetszéssel. Átmérője körülbelül 12,5 mm.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, tehát a készítményt nem osztja egyenlő adagokra.

Csomagolás: PVC//Al/papír buboréksomagolás és doboz

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A végső minőségi és mennyiségi összetétel kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják. A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, makrogol 6000, kroszpozidon (A-típusú), magnézium-sztearát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. 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 referens 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

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 3 éves lejárati időt. A készítmény a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítmény SmPC-je, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

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

A Flamborin 500 mg tableta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati 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 kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### III.2 Farmakológia

A metamizol az egyéb fájdalomcsillapító szerek csoportjába tartozó pyrazolon-származék, hatását feltehetőleg a prosztaglandin-szintézis centrális és perifériás gátlásán keresztül fejt 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.

#### III.4 Toxikológia

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

Mutagenitás és karcinogenitás: ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre metamizolról az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálati rendszerekben végzett vizsgálatokból.

Reprodukciós toxicitás: patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitási vizsgálatokban nem találtak teratogén hatásra utaló bizonyítékot.

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

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

### **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 beadvány referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozott.

### IV.2 Farmakokinetika

#### *IV.2.1 Irodalmi adatok*

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

Főleg a vesén keresztül választódik ki inaktív metabolitjai formájában.

#### *IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat*

A vizsgálatban a referens készítmény a Novalgin<sup>®</sup> film-coated tablets (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Németország) volt.

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dóziszú, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú, keresztezett éhgyomri vizsgálat, megfelelő kimosási periódussal, egészséges felnőtt önkéntesekben.

Az alkalmazott statisztikai módszerek: az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutatónak megfelelően végezték el a teszt- és a referens-kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és statisztikai összehasonlításukat:

- leíró statisztikák a teszt- és referens-készítmény elsődleges és másodlagos paramétereire (átlag, szórás, medián, tartomány, variációs koefficiens CV %),
- nem-lineáris eloszlású adatok log-transzformációja az ANOVA analízis előtt (AUC és  $C_{max}$ ),
- parametrikus ANOVA elemzés, amelyben a faktorok: készítmény, szekvencia, periódus, önkéntes a szekvenciába ágyazva (GLM), mint fix faktorok. Az elemzés kétoldali, 5%-os szignifikancia szinten az elsődleges paraméterekre,
- 90%-os konfidencia intervallum meghatározás a teszt- és referens-csoportátlagok arányára (mint pontbecslésre) az elsődleges paraméterek esetében,
- $T_{max}$  analízis nem-paraméteres módszerrel (Wilcoxon).

Bioegyenértékűségi kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt- és referencia-kezelések legkisebb négyzet-átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 80.00-125.00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány (teszt/referens)	Konfidencia-intervallum	CV %
AUC <sub>(0-t)</sub>	102,71 %	96,54 % – 109,28 %	12,56
C <sub>max</sub>	100,47 %	94,55 % – 106,75 %	12,28

Látható, hogy az elsődleges paraméterek vonatkozásában a vizsgálati célok teljesültek, mert az AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> értékek a 80.00-125.00% intervallumba estek.

Ennek alapján a Flamborin 500mg tableta bioegyenértékűsége a referencia-készítménnyel bizonyítottnak tekinthető.

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

### 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 pirazolon-származék közül. Gátolja a prosztaglandin-szintézist, valamint bizonyos mértékben a COX-1 és COX-3 enzimeket is. A metamizolnak spazmolitikus hatást is tulajdonítanak.

### IV.4 Klinikai hatásosság

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

### IV.5 Klinikai biztonságosság

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

### IV.6 Farmakovigilancia

#### *IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása*

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos sza-

bályozásban (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	Agranulocytosis és a vér alakos elemeinek egyéb eltérései (pl.: thrombocytopenia, leukopenia, anaemia). Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók. Súlyos bőrreakciók. Hipotensív reakciók. Vesekárosodás.
Fontos lehetséges kockázatok	Gyógyszer-interakciók. Elhúzódó kiürülés egyes beteg csoportokban (idős, legyengült betegek, csökkent creatinine-clearance esetén). Indikáción túli gyógyszerhasználat. A terhesség harmadik trimeszterében történő alkalmazás. Metamizol-nátrium expozíció szoptatás alatt.
Hiányzó információ	A terhesség első és második trimeszterében történő alkalmazás. Gyógyszerhasználat súlyos máj- és vesekárosodás esetén.

*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 SmPC-jében, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk; vényhez kötött kiadhatóság) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

#### **IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata 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 Flamborin 500mg tableta bioegyenértékűségét a Novalgin filmtablettával (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) a Kérelmező bizonyította.

A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A Flamborin 500 mg tabletta készítmény 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-nátrium generikus készítménye. A kért javallat:

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

A kérelem alapja hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1998-ban, Németországban engedélyezett Novalgin 500 mg filmtabletta (Sanofi-Aventis GmbH) volt.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **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	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: