



**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:**

**Trampara**

**37,5 mg/325 mg tablettá**

**(tramadol-hidroklorid/paracetamol)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Medico Uno Pharmaceuticals SE**

**Kelt: 2020. március 13.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	9
I. Bevezetés .....	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	11
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Tramadol-hidroklorid.....	11
II.2.2 Paracetamol.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény .....	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés .....	15
III.2 Farmakológia.....	15
III.3 Farmakokinetika .....	15
III.4 Toxikológia.....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	17
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat .....	18
IV.3 Farmakodinámia.....	19
IV.4 Klinikai hatásosság.....	20
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás .....	23
V.2 Osztályozás.....	
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	

**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 Trampara 37,5 mg/326 mg tableta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A készítmény hatóanyaga 37,5 mg tramadol-hidroklorid és 325 mg paracetamol tablettánként.

Egyéb összetevők: povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, burgonya karboxilmetilkeményítő-nátrium (A-típusú), hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Fehér, hosszúkás tableta, egyik oldalán bemetszéssel. A tablettán levő bemetszés csak a szét-törés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra osszák.

A tabletták Al/PE fóliacsíkban vagy Al/PVC-PVDC buboréksomagolásban, dobozban kerülnek forgalomba.

A Trampara tableta két fájdalomcsillapítót, tramadolt és paracetamolt tartalmazó kombinált készítmény. A két hatóanyag együttesen csillapítja a fájdalmat.

A Trampara tableta mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom kezelésére javallt olyan esetekben, amikor a kezelőorvos azt javasolja, hogy a tramadol és a paracetamol együttes alkalmazása szükséges.

A Trampara tablettát csak felnőttek és 12 éves, illetve annál idősebb gyermekek és serdülők szedhetik.

### **Tudnivalók a Trampara tableta alkalmazása előtt**

Ne szedje a Trampara tablettát:

- aki allergiás a tramadol-hidrokloridra, a paracetamolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki az alábbi anyagokkal történt heveny mérgezésben szenved: alkohol, altatószerek, fájdalomcsillapítók vagy egyéb pszichotróp (a hangulatra és az érzelmekre ható) gyógyszerek;
- aki MAO gátlókat is szed (ezek a depresszió vagy a Parkinson-kór kezelésére használt bizonyos gyógyszerek) vagy a Trampara-kezelés megkezdése előtti 14 nap alatt MAO gátlókat szedett;
- aki súlyos májbetegségben szenved;
- aki a jelenlegi gyógyszeres kezelésével nem megfelelően szabályozott epilepsziában szenved.

*Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Trampara tabletták szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- aki más paracetamol- vagy tramadol-tartalmú gyógyszereket is szed;
- akinek májbetegsége vagy májproblémái vannak, vagy ha azt észleli, hogy a szeme fehéres és epilepsziás vagy már volt görcsroham;
- akinél nemrég fejsérülés vagy hányással járó súlyos fejfájás fordult elő;
- a bőre besárgul. Ez sárgaságra vagy epeúti problémákra utalhat;
- akinek veseproblémái vannak;
- akinek súlyos légzési nehézsége van, pl. asztmás, vagy súlyos tüdőproblémái vannak;
- aki gyógyszerfüggő, beleértve a fájdalomcsillapítóktól, pl. morfintól való függőséget is;
- aki a fájdalom kezelésére más gyógyszereket is szed, amelyek buprenorfint, nalbufint vagy pentazocint tartalmaznak;
- aki érzéstelenítés/altatás előtt áll (közölje kezelőorvosával vagy fogorvosával, hogy Trampara tablettát szed).

#### *Egyéb gyógyszerek és a Trampara tabletták*

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Fontos megjegyzés: ez a gyógyszer paracetamolt és tramadolt tartalmaz. Azt is közölni kell a kezelőorvossal, ha bármilyen más paracetamol- vagy tramadol-tartalmú gyógyszert szed, nehogy túllépje a maximális napi adagokat.

A Trampara tablettát tilos együtt szedni MAO-gátlókkal (lásd a „Ne szedje a Trampara tablettát” c. pontot).

Nem ajánlott a Trampara tabletták együttes szedése az alábbi gyógyszerekkel:

- karbamazepin (ezt a gyógyszert gyakran használják az epilepszia vagy bizonyos fajta fájdalomok, mint pl. az úgynevezett trigeminusz-neuralgia kezelésére, amely az arc területén rohamokban jelentkező súlyos fájdalom),
- buprenorfin, nalbufin vagy pentazocin (opioid-típusú fájdalomcsillapítók). A fájdalomcsillapító hatás csökkenhet.

Növekszik a mellékhatások kockázata, ha a beteg:

- triptánokat (a migrén kezelésére) vagy szelektív szerotonin-visszavétel gátlókat, úgynevezett SSRI k (a depresszió kezelésére) szed. Hívja fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: zavartság, nyugtalanság, verejtékezés, a végtag- vagy a szemmozgás összerendezettségének megszűnése, akaratlagosan nem szabályozható izomrángások, vagy hasmenés;
- nyugtatókat, altatókat, egyéb fájdalomcsillapítókat, mint pl. morfin és kodein (köhögéscsillapítóként is), baklofent (izomlazító), vérnyomáscsökkentőket vagy allergia elleni gyógyszereket szed. Álmoságot érezhet, vagy úgy érezheti, hogy el fog ájulni. Ilyen esetben hívja fel kezelőorvosát;
- olyan gyógyszereket szed, amelyek görcsrohamokat (konvulziót) okozhatnak, mint pl. a depresszió kezelésére használt bizonyos gyógyszerek vagy egyes antipszichotikumok. A görcsrohamok előfordulásának kockázata növekszik, ha ezekkel egyidejűleg Trampara tablettát használ. Kezelőorvosa közölni fogja vele, hogy a Trampara tabletták megfelelő-e számára;
- bizonyos antidepresszáns gyógyszereket szed. A Trampara tabletták kölcsönhatásba léphet ezekkel a gyógyszerekkel, és az alábbi tünetek alakulhatnak ki: az izmok, beleértve a szem

mozgását irányító izmok akaratlan, ritmusos összehúzódásai, izgatottság, bőséges verejtékezés, remegés, túlzott mértékű reflextevékenység, fokozott izomfeszülés, 38°C-nál magasabb testhőmérséklet;

- warfarint vagy fenpropumont (a véralvadást gátló szerek) szed. Az ilyen gyógyszerek hatásossága megváltozhat, és vérzés léphet fel. Minden elhúzódó vagy váratlan vézészről azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost.

A Trampara tabletta hatásossága megváltozhat, ha a beteg az alábbi gyógyszerek valamelyikét is szedi:

- metoklopramid, domperidon vagy ondanszetrón (hányinger és hányás kezelésére használt gyógyszerek),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer).

A Trampara tabletta és bizonyos nyugtató hatású szerek (benzodiazepinek és hasonló hatású szerek) együttes alkalmazása megnöveli a bódultság, a légzési nehézségek, a kóma kockázatát és ez akár életveszélyes is lehet. Ezért ezek a gyógyszerek egyszerre kizárólag az orvos utasítására és csak akkor szedhetők, ha más kezelés nem lehetséges.

Ha az orvos egyidejűleg Trampara tablettát és nyugtatót is felír, az adagokat és az alkalmazási időtartamot nem szabad túllépni.

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a szedett nyugtató hatású gyógyszerekről és mindenképp be kell tartani a kezelőorvos adagolási utasításait. A beteg tájékoztatassa hozzátartozóit és környezetét ezekről a tünetekről. Ha ezek a tünetek előfordulnak, azonnal forduljon orvoshoz!

A kezelőorvos határozza meg, hogy a beteg milyen gyógyszereket szedhet együtt biztonságosan a Trampara tablettával.

#### *A Trampara tabletta egyidejű alkalmazása étellel és alkohollal*

A Trampara tabletta hatására a beteg álmos lehet. Alkohol hatására az álmoság fokozódhat, ezért nem ajánlatos alkoholt fogyasztani a Trampara tabletta szedése alatt.

#### *Terhesség, szoptatás és termékenység*

Mivel a Trampara tabletta tramadol tartalmaz, ezért ezt a gyógyszert terhesség vagy szoptatás alatt nem szabad szedni. Aki a Trampara tabletta szedése során teherbe esik, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt folytatná a tabletta szedését.

A tramadol bejut az anyatejbe. Ezért a szoptatás ideje alatt a beteg legfeljebb egyszer vegyen be Trampara tablettát, vagy ha többször vesz be Trampara tablettát, akkor abba kell hagynia a szoptatást.

Az embereken szerzett tapasztalatok arra utalnak, hogy a tramadol nem befolyásolja sem a férfi sem a női termékenységet. Tramadol és paracetamol kombinációjának termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

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

A Trampara tablettá hatására a beteg álmós lehet, ami befolyásolhatja a biztonságos gépjárművezetési, gépkezelési és eszközhasználati képességét.

### **Hogyan kell szedni a Trampara tablettát?**

A beteg ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A tablettát egészben, vagy két részre törve is beveheti egy pohár folyadékkal, lehetőleg vízzel.

A Trampara tablettá csak a lehető legrövidebb ideig szedhető.

12 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Trampara tablettá alkalmazása nem ajánlott.

Az adagolást a fájdalom erőssége és a beteg egyéni fájdalom-érzékenysége szerint kell meghatározni. Általában a legkisebb fájdalomcsillapító adagot kell alkalmazni.

Ha a kezelőorvos másként nem rendel, az ajánlott kezdő adag felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb gyermekeknek és serdülőknek 2 tablettá.

Szükség esetén további adagok is bevehetőek a kezelőorvos ajánlása szerint. Két egymást követő adag között legalább 6 órának el kell telnie.

A beteg ne szedjen naponta több mint 8 db Trampara tablettát. Ne szedje a Trampara tablettát gyakrabban, mint ahogyan kezelőorvosa utasította.

#### *Idősek*

Idős betegeknek (75 év felett) a tramadol szervezetből való eltávolítása elhúzódhat. Ha ez az adott beteg esetében is fennáll, akkor lehetséges, hogy kezelőorvosa az adagolási időközök növelését fogja elrendelni.

#### *Máj- vagy vesebetegség (-elégtelenség)/dializált betegek*

A súlyos máj- és/vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek nem alkalmazhatják a Trampara tablettát. Amennyiben a beteg esetében a károsodás enyhe vagy közép súlyos, lehetséges, hogy kezelőorvosa az adagolási időközök növelését fogja elrendelni.

Az alkalmazás módja: szájon át történő alkalmazásra. A tablettát elegendő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni. A tablettá egészben, vagy két részre törve is bevehető egy pohár folyadékkal, lehetőleg vízzel.

Aki úgy érzi, hogy a Trampara tablettá hatása túl erős (azaz nagyon álmós, vagy légzési nehézsége van), vagy túl gyenge (pl. nem csillapítja eléggé a fájdalmat), akkor forduljon kezelőorvosához.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Trampara tablettát alkalmazott?*

Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához, még akkor is, ha jól érzi magát. Fennáll a májkárosodás kockázata, amely esetleg csak később derül ki.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Trampara tablettát?*

Aki elfelejti bevenni a tablettát, annak a fájdalma valószínűleg kiújul. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem egyszerűen szedje tovább a tablettát úgy, ahogy addig szedte.

*Mi történik, ha a beteg idő előtt abbahagyja a Trampara tableta alkalmazását?*

Általában nincsenek utóhatások, amikor a Trampara-kezelést abbahagyják. Ritka esetekben azonban a tramadol hosszabb ideig szedő betegek rosszul érezhetik magukat, ha hirtelen hagyják abba a kezelést (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Ha a beteg már egy ideje szedi a Trampara tablettát, és abba akarja hagyni, akkor feltétlenül kérdezze meg kezelőorvosát, mert lehetséges, hogy a szervezete már hozzászokott a gyógyszerhez.

## **Lehetséges mellékhatások**

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hányinger,
- szédülés, álmoság.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás, emésztési zavarok (székrekedés, bélgázképződés, hasmenés), hasi fájdalom, szájszárazság,
- viszketés, verejtékezés (hiperhidrózis),
- fejfájás, remegés,
- zavart tudatállapot, alvászavarok, hangulatváltozások (szorongás, idegesség, emelkedett hangulat).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a pulzus vagy a vérnyomás emelkedése, szívritmuszavarok,
- bizsergés vagy zsibbadás a végtagokban, fülzúgás, akaratlan izomrángások,
- depresszió, rémálmok, hallucinációk (a valóságban nem létező dolgok hallása, látása vagy érzékelése), emlékezet-kihagyások,
- légzési nehézség,
- nyelési nehézség, véres széklet,
- bőrreakciók (pl. bőrkiütés, csalánkiütés),
- a májenzim-értékek emelkedése,
- albumin megjelenése a vizeletben, nehéz vagy fájdalmas vizeletürítés,
- hidegrázás, hőhullámok, mellkasi fájdalom.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsrohamok, az összehangolt mozgások kivitelezésének nehézsége, átmeneti eszméletvesztés (szinkope),
- gyógyszerfüggőség,
- delírium,
- homályos látás, pupillaszűkület (miózis),
- beszédzavar,
- túlzott pupillatágulat (midriázis).

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg):  
vércukorszint-csökkenés (hipoglikémia).

Az alábbiak olyan ismert mellékhatások, amelyekről olyan személyek számoltak be, akik csak tramadol-hidrokloridot vagy csak paracetamolt tartalmazó gyógyszereket szedtek. Ha azonban a beteg ezek bármelyikét tapasztalja a Trampara tabletta szedése során, közölje ezt kezelőorvosával:

- a beteg úgy érzi, el fog ájulni, amikor fekvő vagy ülő helyzetből feláll; lassú szívverés, ájulás, az étvágy megváltozása, izomgyengeség, lassúbb vagy gyengült légzés, hangulatváltozások, az aktivitás megváltozása, az érzékelés megváltozása, a fennálló asztma súlyosbodása;
- a Trampara tabletta együttes alkalmazása a véralvadás csökkentésére használt gyógyszerekkel (pl. fenpropakumon, warfarin) fokozhatja a vérzés kockázatát. Bármilyen elhúzódó vagy váratlan vérzésről azonnal be kell számolni a kezelőorvosnak;
- ritkán kialakulhat allergiás reakcióra utaló bőrkiütés, az arc és a nyak hirtelen bedagadásával, légzési nehézséggel vagy a vérnyomás leesésével és ájulással. Akinél ez történik, azonnal hagyja abba a kezelést, és azonnal forduljon orvoshoz. Ezt a gyógyszert soha többé nem szedheti;
- ritkán egy tramadol-típusú gyógyszer használata során a beteg függővé válhat a gyógyszertől, ami miatt nehezen tudja abbahagyni a szedést;
- ritka esetekben a tramadolt bizonyos ideje szedő személyek rosszul érezhetik magukat, ha hirtelen hagyják abba a gyógyszer szedését. Izgatottak vagy idegesek lehetnek, szoronghatnak vagy remeghetnek. Túlzottan tevékenyek lehetnek, valamint alvási nehézségeik és gyomor- vagy bélpanaszuk lehetnek. Néhány embernél az alábbi tünetek is felléphetnek: pánikrohamok, hallucinációk, szokatlan érzések, mint pl. viszketés, bizsergés és zsibbadás, fülzúgás. Akinél a fenti panaszok bármelyike előfordul a Trampara tabletta szedésének abbahagyása után, forduljon kezelőorvosához;
- kivételes esetekben bizonyos vértesztek eredménye kóros lehet, pl. alacsony vérlemezkesszám, ami orrvérzéshez vagy ínyvérzéshez vezethet;
- nagyon ritkán súlyos bőrreakciókról számoltak be a paracetamollal kapcsolatban; ritkán légzésdepresszióról számoltak be a tramadollal kapcsolatban.

### **Hogyan kell a Trampara tablettát tárolni?**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!



## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Trampara 37,5 mg/325 mg tablettá forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. december 20-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Trampara 37,5 mg/325 mg tablettá forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A készítmény hatóanyagai a tramadol és a paracetamol.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005 EüM rendelet 7 § (1) alapján (generikus jogalappal), nemzeti eljárásban került kiadásra. A Trampara 37,5 mg/325 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmtablettá (Grünenthal), mely Magyarországon ugyanezen a néven van forgalomban, az engedély hazai jogosultja a Stada Arzneimittel AG).

A Trampara 37,5 mg/325 mg tablettá javallata: a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom tüneti kezelése. Használatát olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom a kezelőorvos szerint a tramadol és a paracetamol kombinációját igényli.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Trampara 37,5 mg/325 mg tabletta gyógyszerkészítmény tramadol-hidrokloridot és paracetamolt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet 7 § (1) alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz (generikus) kérelmet.

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény a Zaldiar filmtabletta volt.

### II.2 Hatóanyagok

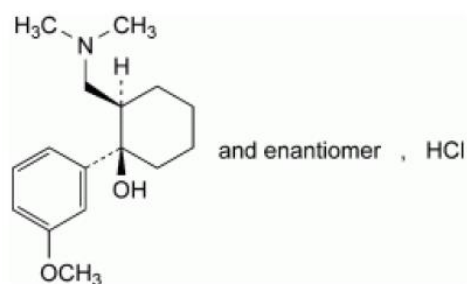
#### II.2.1 Tramadol-hidroklorid

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

Nemzetközi szabadnév (INN): tramadol hydrochloride

Kémiai név: (R,R/S,S)-2-[(dimethylamino)methyl]-1(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

Szerkezet:



A tramadol-hidroklorid fehér kristályos por. Vízben és metanolban oldódik, acetonban és petroléterben kevésbé oldódik. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz. Polimorfiaira nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újvizsgálati 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 teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

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

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

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

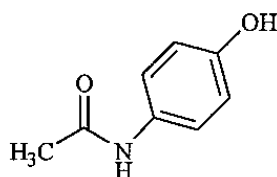
### **II.2.2 Paracetamol**

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

Nemzetközi szabadnév (INN): paracetamol

Kémiai név: N-(4-hydroxyphenyl)acetamide

Szerkezet:



A paracetamol fehér, kristályos por (szagtalan, keserű ízű). Vízben mérsékelten oldódik, 96%-os etanolban bőségesen oldódik, metilén-kloridban nagyon kevésé oldódik. Polimorfíára hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM A CEP-ek megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószermaradékokra, csomagolóanyagra és az újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók 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 referencia-anyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyagok megfelelnek az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

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

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelőségét a kérelmező a hatóanyaggyártók vonatkozásában megfelelően igazolta.

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér színű, hosszúkás, bemetszéssel ellátott tabletták. Csomagolása: Al/PE fóliacsík vagy PVC/PVDC//Al buborékcsomagolás.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), hidegen duzzadó kukoricakeményítő.

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 referencia-készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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 lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

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

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

A készítmény 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 hatásosságát.

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

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A tramadol parciális  $\mu$ -opioid receptor agonista, amely noradrenalin-visszavétel gátló és szerotonin-kiáramlást fokozó hatással is rendelkezik. Fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a három mechanizmus eredőjeként hozza létre.

A paracetamol a minor analgetikumok közé tartozik, hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. Egyes irodalmi adatok alapján a ciklooxygenáz enzim egy eddig még nem teljesen karakterizált altípusát, a COX-3-at gátolja. Fájdalom- és lázcsillapító hatással rendelkezik, de gyulladásgátló és ulcerogén hatása nincs.

A két hatóanyag kombinációja erőteljesebb fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, mint a kombinációval azonos dózisban, monoterápiában alkalmazott hatóanyag. A paracetamol csökkenti a tramadol-igényt.

#### **III.2 Farmakológia**

A tramadol és a paracetamol farmakológiája jól ismert. Új nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő.

#### **III.3 Farmakokinetika**

A tramadol és a paracetamol farmakokinetikája jól ismert. Új nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő.

#### **III.4 Toxikológia**

A tramadol és a paracetamol toxikológiája jól ismert. Új nem-klinikai vizsgálatokra generikus kérelemnél nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő.

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

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMEA/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**

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a tramadol és paracetamol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Trampara 37,5 mg/325 mg tableta készítmény forgalomba hozatali engedély kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.



## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A tramadol és a paracetamol ismert fájdalomcsillapító hatóanyagok. Kombinációjuk a fájdalomcsillapító hatás potencírozását eredményezi. A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

### IV.2 Farmakokinetika

#### *IV.2.1 Irodalmi adatok*

##### *Felszívódás*

Orális alkalmazás után a racém tramadol gyorsan és csaknem teljes mértékben felszívódik. Egyszeri 100 mg-os adag közepes abszolút biohasznosulása kb. 75%. Ismételt alkalmazás után a biohasznosulás növekszik, és kb. 90%-ot ér el.

A tramadol/paracetamol alkalmazása után a paracetamol orális felszívódása gyors és csaknem teljes mértékű, és főként a vékonybélben történik. A paracetamol plazma-csúcskoncentrációi egy óra múlva alakulnak ki, és a tramadol egyidejű alkalmazása nem módosítja azokat.

A Trampara orális alkalmazása táplálékkal együtt nem befolyásolja jelentősen sem a tramadol, sem a paracetamol plazma-csúcskoncentrációit vagy felszívódásának mértékét, ezért a Trampara az étkezési időktől függetlenül szedhető.

##### *Eloszlás*

A tramadol szöveti affinitása nagy ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  l). Kb. 20% ban kötődik plazmafehérjékhez.

Úgy tűnik, hogy a paracetamol széles körben megoszlik a szervezet legtöbb szövetébe, kivéve a zsírszövetet. Látszólagos megoszlási térfogata kb. 0,9 l/ttkg. A paracetamol relatív kis mennyiségben (~20%) kötődik plazmafehérjékhez.

##### *Metabolizmus*

Orális alkalmazás után a tramadol nagymértékben metabolizálódik. Az adagnak kb. 30% a ürül a vizelettel változatlan formában, míg az adag 60% a metabolitok formájában ürül.

A tramadol O-demetiláció útján metabolizálódik (ezt a CYP2D6 enzim katalizálja) az M1 metabolittá, és N-demetiláció útján (ezt a CYP3A katalizálja) az M2 metabolittá. Az M1 tovább metabolizálódik N-demetiláció és glükuronsavval való konjugáció útján.

Az M1 eliminációs felezési ideje a plazmában 7 óra. Az M1 metabolitnak fájdalomcsillapító tulajdonságai vannak, és hatása erősebb, mint az alapvegyületé. Az M1 plazmakoncentrációi a tramadoléinál többször alacsonyabbak, és nem valószínű, hogy ismételt adagolás mellett változna az M1 hozzájárulása a klinikai hatáshoz.

A paracetamol elsősorban a májban metabolizálódik, két fő hepatikus útvonalon: glükuronidálással és szulfatálással. Az utóbbi útvonal gyorsan telítődhet a terápiás adagoknál nagyobb adagok mellett. Egy kis hányadot (4% alatt) a citokróm P450 metabolizál egy aktív intermedierré (az N-acetil-benzokinoniminné), amelyet normál alkalmazási körülmények között a redukált glutation gyorsan detoxikál, és amely ciszteinnel és merkaptursavval való konjugáció után a vizelettel ürül. Nagymértékű túlada-golás során azonban ezen metabolit mennyisége növekszik.

#### *Elimináció*

A tramadol és metabolitjai főként a vesén át ürülnek.

A paracetamol felezési ideje felnőtteknél kb. 2-3 óra. Gyermekeknél rövidebb, újszülöt-teknél és cirrhotikus betegeknek pedig valamivel hosszabb. A paracetamol főként glükuro- és szulfo-konjugált származékok dózisfüggő képződése útján eliminálódik. A paracetamolnak kevesebb mint 9% a ürül változatlan formában a vizelettel. Veseelégtelenségben mindkét vegyület felezési ideje megnyúlik.

#### **IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat:**

Jelen beadvány alapja az 52/2005 EüM rendelet 7 § (1) bekezdése, amely szerint a Trampara 37,5 mg/325 mg tableta a hivatkozott, referencia-készítmény Zaldiar® film-tableta generikuma kerül forgalomba.

A kérelem alátámasztására a kérelmező benyújtott egy egyszeri dózisú bioegyenértékűségi vizsgálati jelentést, amelyben 75 mg/650 mg hatáserősségű tesztkészítményt hasonlítottak össze 2 tableta Zaldiar® 37,5 mg/325 mg filmtablettával, mint referenssel egészséges önkéntesekben, éhomi adagolás után. A tablettákat 200 ml vízzel vették be.

A vizsgálatot a Good Clinical Practice (GCP) előírásai szerint végezték.

Mért farmakokinetikai paraméterek:

- elsődleges paraméterek:  $AUC_{0-t}$ , és  $C_{max}$ ,
- másodlagos paraméterek:  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{t-\infty}$ ,  $Kel$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  és biztonságosság.

A teszt- és referencia készítmény log-transzformált  $AUC_{0-t}$  és  $C_{max}$  értékeinek 90%-os konfidencia-intervallumának a vonatkozó útmutató (*Guideline on the investigation of bioequivalence* CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) által előírt 80-125%-os intervallumon belül kellett esnie a bioegyenértékűség elfogadásához.

Az eredmények a következő táblázatban láthatók.

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R %	90%-os konfidencia-intervallum
Paracetamol		
AUC <sub>0-t</sub>	103,18	100,26 – 106,18
C <sub>max</sub>	93,73	83,53 – 105,17
S-Tramadol		
AUC <sub>0-t</sub>	107,36	103,36 – 111,52
C <sub>max</sub>	102,38	96,73 – 108,36
R-Tramadol		
AUC <sub>0-t</sub>	106,79	102,64 – 111,10
C <sub>max</sub>	102,01	96,57 – 107,76

Mindhárom esetben (paracetamol, S-tramadol, R-tramadol) mind az AUC<sub>0-t</sub>, mind a C<sub>max</sub> értékek log-transzformált arányainak konfidencia-intervalluma a bioegyenértékűségi követelményeken belül volt.

#### *Biowaiver*

Mivel a kérelmező a 37,5 mg/325 mg hatáserősség engedélyezését kérte, ezért erre a hatáserősségre biowaivert kért.

Az említett Guideline on the Investigation of Bioequivalence alapján a biowaiver megadható, amennyiben:

- a gyógyszerkészítmények gyártója és gyártási eljárása megegyezik,
- a hatóanyagok farmakokinetikája lineáris a terápiás tartományon belül,
- a különböző hatáserősségek minőségi összetétele ugyanaz,
- a különböző hatáserősségek formulálása dózis-tömeg arányos így az összetevők aránya ugyanaz,
- a további hatáserősségek és a biobatch kioldódási profilja azonos körülmények között hasonló.

Az első négy követelmény teljesült.

Összehasonlító kioldódási vizsgálatokat végeztek 3 pH-n (1,2, 4,5, 6,8), mindkét hatóanyag 86%-nál nagyobb mennyisége kioldódott 15 perc alatt. eredményei:

Mivel a megkövetelt összes biowaiver kritérium teljesült, a biowaiver a 37,5 mg/325 mg tramadol/paracetamol hatáserősségre megadható.

### **IV.3 Farmakodinámia**

A tramadol centrálisan ható opioid-fájdalomcsillapító. A  $\mu$ -,  $\delta$ - és  $\kappa$ -opioid receptorokon ható nem szelektív, tiszta agonista, amely nagyobb affinitással kötődik a  $\mu$ -receptorhoz. Fájdalomcsillapító hatásához hozzájárul még a noradrenalin idegsejtekbe történő visszavételének gátlása, és a szerotonin-felszabadulás fokozása.

A tramadol köhögéscsillapító hatású. A morfinnal ellentétben a tramadol fájdalomcsillapító adagjainak széles tartományban nincs légzésdepressziós hatása. A gastrointestinalis motilitást is kevésbé befolyásolják. A szív-érrendszerre gyakorolt hatások enyhébbek. A tramadol hatás-erőssége a beszámolók szerint a morfinénak az 1/10 - 1/6 része.

A paracetamol a minor analgetikumok közé tartozik. Valószínűleg a ciklooxygenáz (COX) enzimet gátolja, de a nem-szteroid gyulladásgátlóktól eltérően gyulladásgátló és ulcerogén hatással nem rendelkezik. Terápiás hatásai a fájdalom- és lázcsillapítás, melyekért egyes irodalmi adatok szerint a COX-3 enzim gátlása felelős. A COX-3 enzim léte nem egyértelműen bizonyított.

#### **IV.4 Klinikai hatásosság**

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai vizsgálatot, a hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak.

#### **IV.5 Klinikai biztonságosság**

A tramadol mellékhatásprofilja jól ismert. A generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a hányinger és a szédülés: mindkettő a betegeknek több mint 10%-ánál előfordul. Gyakran előfordul még a fejfájás, szomnolencia, székrekedés, szájszárazság. A tramadol görcskeltő potenciálja a többi opioidhoz képest kissé nagyobb, csak jól kézben tartott epilepszia esetén, akkor is fokozott óvatossággal alkalmazható.

A paracetamol terápiás dózisban jól tolerált hatóanyag. Nemkívánatos hatásai ritkák, de felléphet túlérzékenység, beleértve a bőrkiütést is. Beszámoltak vércépváltozásokról, beleértve a thrombocytopeniát és agranulocytosist, de ezek nem feltétlenül álltak ok-okozati összefüggésben a paracetammal. Májtoxikus hatása dózisfüggő, napi 7g dózis felett súlyos májelégtelenség lép fel, melynek oka a paracetamolból a CYP enzimek közreműködésével létrejövő N-acetilbenzokinon metabolit glutathion-depletáló hatása. A redukált glutathion depléciója következtében a szabadgyök elimináció nagymértékben lelassul és a májsejtek az oxidatív stressz következtében elpusztulnak. Ez a hatás elméletileg a citokróm P450 monooxygenázok indukciója esetén kisebb dózisoknál is felléphet. A napi maximális adag paracetamol monokomponens készítmények esetén nem lehet több 4g-nál, paracetamol/tramadol kombinációkban 2600mg-nál.

A tramadol/paracetamol kombináció biztonságosságát nagyobb mértékben a tramadol határozza meg. A leggyakoribb mellékhatások megegyeznek a tramadol monokomponens készítmények mellékhatásaival.

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak 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	<ul style="list-style-type: none"><li>- Görcsök, epilepsziás rohamok és görcsrohamok arra hajlamos betegeknél.</li><li>- Lelki vagy fizikai függőség (beleértve a függőséget, gyógyszerrel való visszaélést, helytelen használatot és a megvonási tüneteket).</li><li>- Szerotonin toxicitás szerotonerg gyógyszerekkel történő együttadás során.</li><li>- Véletlen túladagolás.</li><li>- Súlyos bőrreakciók (beleértve a toxikus epidermális nekrolízist és a Stevens-Johnson szindrómát).</li><li>- Súlyos és mérsékelt májkárosodás.</li><li>- Veseelégtelenség/dialízis.</li><li>- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia).</li></ul>
Fontos lehetséges kockázatok	A magzatot és újszülöttet érintő kockázat terhesség és szoptatás alatti gyógyszeresedés esetén.
Hiányzó információ	Alkalmazás 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

*Farmakovigilancia terv:* rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

*Kockázatcsökkentő intézkedések:* rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

### IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

#### **IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése**

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása elegendő, egyéb humán klinikai vizsgálat elvégzése nem szükséges.

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat adatai alapján a Trampara 37,5 mg/325 mg tablettá bioegyenértékűsége az originátorral (Zaldiar® 37,5 mg/325 mg filmtablettá) bizonyított.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

### V.1 Összefoglalás

A beadvány a tramadol-hidroklorid és a paracetamol fix kombinációjának generikus készítménye.

A kért javallat: a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom tüneti kezelése. Használatát olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom a kezelőorvos szerint a tramadol és a paracetamol kombinációját igényli.

A Trampara 37,5 mg/325 mg tablettának a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia-készítmény a forgalomban lévő Zaldiar® 37,5 mg/325 mg filmtabletta volt.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre 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:
IB C.I.z. A kísérőiratok módosítása a CMDh javaslata szerint (benzodiazepinek, benzodiazepinszerű termékek és opioidok együttes alkalmazása)	OGYÉI-26745/2019	igen	2019. 05. 09.	2019. 06. 08.	engedélyezve	nem