



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Azibiot

250 mg filmtabletta

(azitromicin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Krka d.d.

Kelt: 2014. március 28.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	16
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat.....	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Kockázatkezelési terv	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	23
Osztályozás	23
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Azibiot 250 mg filmtabletta 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 Krka d.d.

A készítmény hatóanyaga: azitromicin. Egy filmtabletta 250 mg azitromicint tartalmaz (azitromicin-dihidrát formájában).

Egyéb összetevők (segédanyagok):

- tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hidegen duzzadó keményítő, nátrium-lauril-szulfát, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, tisztított víz és magnézium-sztearát;
- filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid és makrogol 400.

Fehér vagy csaknem fehér, kapszula alakú, egyik oldalán 'S19' jelöléssel ellátott, másik oldalán jelöletlen filmtabletta, buborécsomagolásban.

Az Azibiot filmtabletta hatóanyaga, az azitromicin a makrolid antibiotikumok csoportjába tartozik. A gyógyszer a következő, baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazható:

- felső légúti fertőzések: mandulagyulladás, torokgyulladás, orrmelléküreg-gyulladás;
- akut bakteriális középfülgyulladás;
- alsó légúti fertőzések: krónikus hörgőgyulladás bakteriális felülfertőződése és tüdőgyulladás;
- bőr és lágyrész fertőzések, például szőrtüszőgyulladás, a bőr mélyebb rétegeinek gyulladása (cellulitisz), orbánc;
- a Chlamydia nevű baktérium által okozott nemi úton terjedő betegségek: szövődménymentes húgycsőgyulladás/méhnyakgyulladás.

Tudnivalók az Azibiot filmtabletta szedése előtt

Ne szedje az Azibiot filmtablettát, aki allergiás az azitromicinre vagy más makrolid antibiotikumra, mint például az eritromicinre vagy a klaritromicinre, illetve a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Azibiot filmtabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- akinek szívproblémái vannak (úgynevezett „hosszú QT szindróma”, EKG vizsgálattal mutatható ki) vagy, ha a szívritmust befolyásoló gyógyszereket szed; ha lassú vagy rendellenes a szívverése, szívelégtelensége van;
- aki a vérének – vérvizsgálat alapján – elektrolitszintje eltér a normálistól, különösen túlságosan alacsony kálium- vagy a magnéziumszint esetén;
- akinek súlyos veseproblémája van;

- akinek súlyos májproblémája van: kezelőorvosa ellenőrizheti a májműködését vagy leállíthatja a kezelést;
- aki magán egy másik fertőzés tüneteit észleli. Antibiotikum-kezelés folyamán előfordulhat arra nem érzékeny kórokozók, köztük gombák okozta fertőzés;
- aki ergot származékot, pl. ergotamint szed (ami migrén kezelésére szolgál), mivel ezen gyógyszerek azitromicinnel történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott. Egyidejű alkalmazás esetén úgynevezett ergotizmus léphet fel (potenciálisan súlyos tünetegyüttes, mely a végtagok zsibbadásával, izomgörcsrel, fejfájással, görcsökkel, hasi és mellkasi fájdalommal jár);
- aki bizonyos típusú izomgyengeségben szenved, amit miaszténia grávisznak neveznek.

Ritkán beszámoltak az arc, a száj és a torok megduzzadásával járó (esetenként halálos kimenetelű) súlyos túlérzékenységi reakciókról. Aki ilyen tüneteket tapasztal, hagyja abba az Azibiot filmtabletta szedését és azonnal forduljon orvoshoz.

Az antibiotikumok megváltoztathatják a normál bélflórát, így hasmenést okozhatnak, amely egy súlyos bélgyulladás jele is lehet. Akinek vizes vagy véres széklettel járó, súlyos és tartósan fennálló hasmenése van, hívja fel kezelőorvosát. Ne szedjen semmilyen gyógyszert a hasmenés kezelésére anélkül, hogy először kezelőorvosával egyeztetne.

Gyermekek és serdülők

Az Azibiot filmtabletta **nem** alkalmas 45 kg alatti gyermekek és serdülők kezelésére. A 45 kg feletti gyermekek és serdülők kezelését lásd alább.

- *Egyéb gyógyszerek és az Azibiot filmtabletta*
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbi gyógyszereket szedi:
- ergot származékok, pl. ergotamin vagy dihidroergotamin (migrén kezelésére szolgál);
- ciklosporin (bőrbetegségek, reumatoid arthritis kezelésére vagy beültetett szervek kilökődésének meggátolására használt gyógyszer);
- atorvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére használt gyógyszer);
- teofillin (légzési problémákra);
- warfarin vagy bármely hasonló véralvadásgátló gyógyszer;
- digoxin (szívproblémákra);
- zidovudin, nelfinavir (HIV-fertőzés kezelésére használatos gyógyszer);
- rifabutin (HIV-fertőzés vagy tuberkulózis kezelésére használatos gyógyszer);
- flukonazol (gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszer);
- az antacidoknak nevezett gyógyszerek (gyomorsavkötő gyógyszerek). Az Azibiot filmtablettát az antacid bevétele előtt legalább 1 órával vagy utána 2 órával kell bevenni;
- asztemizol (az allergia kezelésére használatos gyógyszer);
- az alábbi gyógyszerek egyidejű alkalmazása súlyos szívproblémákat idézhet elő (ami elektrokardiogrammon (EKG) észlelhető):
- szívrítmust szabályozó, úgynevezett antiarritmiás szerek (pl. kinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron, szotalol),

- ciszaprid (gyomorbántalmak kezelésére szolgáló gyógyszer),
- terfenadin (allergia kezelésére szolgáló gyógyszer),
 - egyes elmebetegségek kezelésére alkalmazott szerek (antipszichotikumok, pl. pimozyd),
 - bizonyos depresszió elleni gyógyszerek (triciklusos antidepresszánsok, pl. citalopram),
 - egyes kórokozók elleni szerek (antibiotikumok, pl. moxifloxacin, levofloxacin).

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

- terhesség: nincsenek megfelelő adatok az Azibiot filmtabletta terhesség idején történő alkalmazására vonatkozóan, ezért a kezelőorvos csak a kezelés előnyének és lehetséges kockázatának mérlegelése után rendeli ezt a filmtablettát;
- szoptatás: az azitromicin kiválasztódik az anyatejbe. Elegendő és megfelelően ellenőrzött klinikai vizsgálatokat nem végeztek szoptató anyáknál, ezért a kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azitromicin gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az Azibiot filmtabletta azonban szédülést okozhat. Aki szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Hogyan kell szedni az Azibiot filmtablettát?

A készítmény ajánlott adagja:

- *felnőttek és 45 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők* számára naponta 1 ízben 500 mg (2 db Azibiot 250 mg filmtabletta), 3 napon keresztül, ami összesen 1500 mg-os adagot jelent.
A kezelőorvos dönthet úgy, hogy a teljes 1500 mg-os adagot 5 napra osztja el, ebben az esetben 500 mg-ot (2 db Azibiot 250 mg filmtabletta) kell bevenni egyszerre az első napon, majd naponta egyszer 250 mg-ot (1 db Azibiot 250 mg filmtabletta) a másodiktól az ötödik napig;
- *a Chlamydia trachomatis elnevezésű baktérium által okozott méhnyak- és húgycsőfertőzésekben* egyetlen 1000 mg-os adag (4 db Azibiot 250 mg filmtabletta), amit egyszerre kell bevenni;
- *45 kg testtömeg alatti testtömegű gyermekek és serdülők*: ez a tabletták számukra nem javasolt. A 45 kg testtömeg alatti gyermekek és serdülők esetén az azitromicin másik gyógyszerformáját kell alkalmazni;
- *vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek* tájékoztassák orvosukat, ha ilyen problémájuk van, mivel az orvosnak ilyenkor esetleg módosítania kell a szokásos adagot.

Az alkalmazás módja: az Azibiot filmtablettát naponta egyszer kell alkalmazni. A tablettát összerágás nélkül, vízzel kell bevenni. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Azibiot filmtablettát vett be

Fontos, hogy a beteg tartsa magát a kezelőorvos által előírt adagoláshoz. Ha mégis egyszerre több tablettát vett be, vagy ha úgy gondolja, hogy gyermek vette be ezt a tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Mindig vigye magával a megmaradt tablettákat és a dobozt is, hogy a gyógyszer azonosítása egyszerűbb legyen.

A túladagolás tünetei lehetnek: hányinger, hányás és hasmenés, valamint visszafordítható hallásvesztés.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Azibiot filmtablettát

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot az előírt időben, vegye be azonnal, amint eszébe jut. Ha közel van a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és folytassa a maradék gyógyszer szedését az eredeti adagolási utasítás szerint.

Az Azibiot filmtabletta szedésének idő előtti abbahagyása

Nem célszerű abbahagyni a gyógyszer szedését idő előtt. Még ha a beteg jobban is érzi magát, fontos, hogy a gyógyszert a kezelőorvos által előírt ideig szedje.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Azibiot filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a beteg az alábbi, nem ismert gyakoriságú (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) mellékhatásokat észleli, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. A következő, súlyos allergiás reakciókat tapasztalhatja:

- a kéz, láb, boka, arc, ajkak, száj vagy torok duzzanata;
- nyelési vagy légzési problémák;
- súlyos bőrreakciók, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (súlyos bőrküítés) és a súlyos bőrküteseket, amelyek hólyagosak vagy hámlóak lehetnek (toxikus epidermális nekrozis);
- súlyos, állandóan fennálló hasmenés, kifejezetten abban az esetben, ha vér található a székletben (ez lehet pszeudomembránózus kolitisz, amely a vastagbélgyulladás egyik típusa).

További mellékhatások, többek között:

- nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet): hasmenés;

- gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
 - fejfájás,
 - hányás, hasi fájdalom, hányinger,
 - a fehérvérsejtek számának változása,
 - egyéb vérvizsgálati értékek változása (vér bikarbonátszintjének csökkenése);
- nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
 - kandidiázis – a szájüreg és a hüvely gombás fertőzése,
 - tüdőgyulladás, gombák és baktériumok okozta fertőzések, a torok fertőzése, a gyomor-bélrendszer gyulladása, légzési rendellenességek, az orr nyálkahártyájának gyulladása,
 - a fehérvérsejtek számának változása (leukopénia, neutropénia, eozinofília),
 - a szemhéj, az arc vagy az ajkak duzzanata (angioödéma), allergiás reakciók,
 - étvágytalanság,
 - idegesség, álmatlanság (inszomnia),
 - szédülés, aluszékonyság (szomnolencia), az ízérzés megváltozása, bizsergő, illetve tűszúrásszerű érzés, érzészavar (paresztézia),
 - látáskárosodás,
 - halláskárosodás, forgó jellegű szédülés (vertigo),
 - szívdobogás-érzés (palpitáció),
 - höhullám,
 - nehézlégzés, orrvérzés,
 - székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar (diszpepszia), a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz), nyelési nehézség (diszfágia), puffadás, szájszárazság, bőfödés, szájüregi fekély, fokozott nyáleválasztás,
 - bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrgyulladás (dermatitisz), száraz bőr, rendellenesen fokozott izzadás (hiperhidrózis),
 - degeneratív ízületi megbetegedés (oszteoarthritisz), izomfájdalom, hátfájdalom, nyaki fájdalom
 - vizelési nehézség (diszuria), vesefájdalom,
 - rendellenes havivérzés (metrorragia), a here rendellenességei,
 - ödéma, gyengeség, rossz közérzet, fáradtság, arcödéma, mellkasi fájdalom, láz, fájdalom, perifériás ödéma,
 - a májenzim-szintek és vérvizsgálati értékek változása,
 - a kezelés miatt kialakuló szövődmények;
- ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
 - izgatottság érzése,
 - rendellenes májfunkció, a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése,
 - allergiás bőrreakciók, mint amilyen a fényérzékenység;
- nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
 - a vérlemezkék számának csökkenése; a vörösvérsejtek számának csökkenése a sejtek pusztulása miatt (hemolitikus anémia),
 - düh, agresszivitás, félelem és szorongás érzése, akut zavartság (delírium), hallucináció,
 - ájulás (szinkópé),
 - görcsrohamok (konvulziók),
 - érzéscsökkenés (hipesztézia),
 - hiperaktivitás,
 - a szaglás zavara, illetve hiánya,

- ízérzés hiánya,
- izomgyengeséggel járó betegség (miaszténia grávisz) kiújulása vagy súlyosbodása
- halláskárosodás, beleértve a süketséget vagy a fülzúgást
- szabálytalan szívverés (torsade de pointes), szívritmuszavar, rendellenes EKG (QT-szakasz megnyúlás)
- alacsony vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- a nyelv elszíneződése
- májproblémák (májelégtelenség, májnekrózis), májgyulladás (hepatitisz)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- vesegyulladás (intersticiális nefritisz) és veseelégtelenség.

Az alábbi mellékhatásokról a *Mycobacterium Avium* komplex (MAC) által okozott betegséget megelőző kezelések során számoltak be:

- nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):
 - hasmenés,
 - hasi fájdalom,
 - hányinger,
 - bélgázosság,
 - kellemetlen érzés a hasi tájékon,
 - laza széklet;
- gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
 - étvágytalanság,
 - szédülés,
 - fejfájás,
 - bizsergő, illetve tűszúrásszerű érzés (parestézia),
 - az ízérzés megváltozása,
 - látáskárosodás,
 - süketség,
 - bőrkiütés és viszketés,
 - ízületi fájdalom (artralgia),
 - fáradtság;
- nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
 - érzéscsökkenés (hipesztézia),
 - halláskárosodás, fülzúgás,
 - szívdobogás-érzés (palpitáció),
 - májgyulladás,
 - súlyos allergiás bőrreakciók (Stevens-Johnson szindróma, napfény-érzékenység),
 - gyengeség,
 - rossz közérzet.

Hogyan kell az Azibiot filmtablettát tárolni

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

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Azibiot 250 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. január 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Azibiot 250 mg filmtabletta 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 Krka d.d., Szlovénia.

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus kérelmet nyújtott be.

Az 500 mg hatáserősségű (az Azibiot 250 mg filmtablettával dózis proporcionális összetételű, de 500 mg hatóanyagot tartalmazó) filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer AB), mely Magyarországon a Sumamed 500 mg filmtabletta néven forgalomban levő készítménynek felel meg. A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye az Azibiot 250 mg filmtablettára is kiterjeszthető.

A forgalomba hozatali engedély így az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra.

Az Azibiot 250 mg filmtabletta javallatai: felső légúti, alsó légúti fertőzések, bőr- és lágyrészfertőzések, valamint a Chlamydia nevű kórokozó által okozott, szexuális érintkezéssel átvihető megbetegedések, mint a szövődmenymentes húgycsőgyulladás és méhnyak-gyulladás.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Azibiot 250 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény azitromicin-dihidráatot tartalmaz hatóanyagként.

Az 500 mg hatáserősségű referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. Az eredmények vonatkoztathatók a 250 mg hatáserősségre is. A referencia készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer Pharma GmbH) volt.

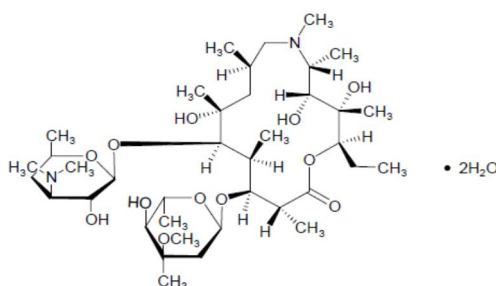
II.2 Hatóanyag

Az azitromicin-dihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): azitromicin

Kémiai név: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(3-*C*-Metil-3-*O*-metil-2,6-didezoxi- α -*L*-ribo-hexopiranozil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[3-(dimetilamino)-3,4,6-tridezoxi- β -*D*-xilo-hexopiranozil]oxi]-1-oxa-6-azaciklopentadekán-15-on, dihidrát.

Szerkezet:



Az azitromicin-dihidrát fehér vagy csaknem fehér por. Vízben gyakorlatilag nem oldódik; etanolban és diklórmetánban bőségesen oldódik. A hatóanyagnak nincs izomer formája és polimorf módosulata sem.

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

A CEP tanúsítványt alátámasztó dokumentációban 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. Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális 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 eredményeképpen a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: mikrokristályos-cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, hidegen duzzadó keményítő, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, tisztított víz, titan-dioxid, makrogol 400.

A termék külleme: fehér vagy csaknem fehér, hosszúkas alakú, egyik oldalán 'S19' jelöléssel ellátott, másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

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

A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség kórokozójától (TSE) – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

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

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

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A készítmény csomagolása: a tabletták PVC/PVdC//Alu buboréksomagolásban és dobozban vannak.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják az 30 hónap lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszerkészítmény alkalmazási előírása (SmPC), betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok összefoglalása, megvitatása

Az Azibiot 250 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek. A kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az azitromicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére 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

Az azitromicin a makrolid antibiotikumok közé tartozik. Hatásmechanizmusa a baktériumok fehérjeszintézisének gátlásán alapszik. Az azitromicin kötődik a riboszómák 50S alegységéhez, és így meggátolja a peptidláncok transzlokációját.

III.3 Farmakokinetika

Per os alkalmazás után az azitromicin a test nagy részében eloszlik. A farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a szövetekben az azitromicin szintje jelentősen nagyobb, mint a plazmában, mely azt jelzi, hogy az azitromicin erősebben kötődik a szövetekhez. Az intravénásan alkalmazott azitromicin adagjának mintegy 12%-a változatlan formában ürül a vizelettel 3 napos időtartam alatt, nagy része az első 24 óra során. Az azitromicin metabolitjainak nincs mikrobiológiai aktivitása.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

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

Az Azibiot 250 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Azibiot 250 mg filmtabletta azitromicinre érzékeny kórokozók által okozott fertőzések kezelésére javallt.

A beadvány generikus, forgalomban lévő referens készítménnyel való bioegyenértékűségre hivatkozik. A klinikai dokumentáció többi része irodalmi összefoglalókat tartalmaz. Jelen típusú beadvány esetében ez megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az azitromicin orális alkalmazást követően a plazma csúcskoncentrációját a bevételt követő 2–3 óra elteltével éri el. Az egyszeri, 500 mg-os dózis alkalmazását követően megfigyelt átlagos csúcskoncentráció (C_{max}) kb. 0,4 mikrogramm/ml. Az ajánlott adag alkalmazásával sem a plazmában, sem a szérumban nem történik akkumuláció. A szövetekben, ahol a szérum-, illetve plazmaszinteknél sokkal magasabb a koncentráció, az azitromicin akkumulálódik. A célszövetekben (pl. tüdő, tonsilla és prostata) mért koncentráció egyetlen 500 mg-os adag alkalmazását követően meghaladta a valószínű kórokozók MIC_{90} értékét.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

Szabványos kétkarú keresztezett bioekvivalencia vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a teszt- (T), illetve a referens (R) készítményből. A referens készítmény a Zithromax 500 mg filmtabletta (Pfizer AB) volt, mely Magyarországon a Sumamed 500 mg filmtabletta néven forgalomban levő készítménynek felel meg.

A hatóanyagot a plazmában validált LC-MS/MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP követelményeknek

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozzák meg a T és a R készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-72h} , C_{max} ,.
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket természetes logaritmus alapján ($\ln$) transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az R kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak,

ha az AUC_{0-72h} és a C_{max} konfidencia intervallumai a kiindulási skálán a 80,00 -125,00% intervallumba estek. Ezt az eredmények igazolták.

Eredmények

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC_{0-72h}	95,62%	89,02% - 102,72%
C_{max}	97,31%	88,82% - 106,60 %

A vizsgálati eredmények kiterjesztése a 250 mg-os hatáserősségre

A bioegyenértékűségi vizsgálat eredménye a 250 mg azitromicint tartalmazó Azibiot filmtablettára is kiterjeszthető volt, mert a kérelmező igazolta, hogy a bioekvivalencia vizsgálatban használt hatáserősségű tablettával összevetve az összetétel dózisarányos, és a kioldódások hasonlóak.

II.3 Farmakodinámia

A tabletta hatóanyagának hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

II.4 Klinikai hatásosság

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

II.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Kockázatkezelési terv

A kérelmező által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő.

Lényeges elemeit a következő táblázatok foglalják össze.

A biztonságossági aggályok összefoglaló táblázata

Fontos azonosított kockázatok	arrhythmia, torsades de pointes, megnyúlt QT szakasz májkárosodás <i>Clostridium difficile</i> okozta hasmenés anaphylaxia
Fontos potenciális kockázatok	kölcsönhatás a CYP3A4 gátló ciszapriddal kölcsönhatás terfenadinnal
Fontos hiányzó információ	<45 kg-os gyermekek terhesség és szoptatás

A farmakovigilancia tervben szereplő, folyamatban lévő és tervezett további farmakovigilanciái vizsgálatok/tevékenységek táblázata

Ilyen nem szükséges.

Az engedélyezést követő hatásossági fejlesztési terv összefoglalása

Ilyen nem szükséges.

A kockázat-minimalizálási intézkedések összefoglalása

Biztonsági aggály	Rutin kockázat-minimalizálási intézkedések	További kockázat-minimalizálási intézkedések
Arrhythmia, torsades de pointes, megnyúlt QT-szakasz	<u>Az SmPC-ben szereplő szöveg:</u> 4.2 Adagolás és alkalmazás <u>Idős betegek</u> Időseknél ugyanazt az adagolást alkalmazzák, mint felnőtt betegeknél. Mivel idős betegeknél arrhythmia kialakulásának kedvező állapotok állhatnak fenn, körültekintés szükséges a szívritmuszavar és a torsades de pointes kialakulásának kockázata miatt (lásd 4.4 pont). 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések A szívizomzat elhúzódó repolarizációját és a QT-szakasz megnyúlását észlelték makrolidekkel (köztük azitromicinnel) végzett kezelés során – ez szívritmuszavar és torsades de pointes kialakulásának kockázatával	Nem javasoltak.

Biztonsági aggály	Rutin kockázat-minimalizálási intézkedések	További kockázat-minimalizálási intézkedések
	jár (lásd 4.8 pont). Ezért, mivel a következő helyzetek kamrai ritmuszavar (többek között torsades de pointes) fokozott kockázatához vezethetnek, ill. emiatt szívmegeállás léphet fel, az azitromicint körültekintően kell alkalmazni, ha a betegnél (mindenelőtt nőknél és időskorúaknál) már fennáll a szívritmuszavar kialakulásának kedvező állapot, úgymint: • a QT-szakasz veleszületett, vagy kimutatott megnyúlása; • más, a QT-szakaszt tudottan meghosszabbító hatóanyagokkal, pl. IA (kinidin és prokainamid) és III (dofetilid, amiodaron, és szotalol) osztályú antiarrhythmiaszerekkel, ciszapriddal, terfenadinnal, antipszichotikumokkal (pl. pimozid), antidepresszánsokkal (pl. citalopram), és fluorokinolonokkal (pl. moxifloxacin és levofloxacin) végzett kezelés; • elektrolitzavarok – mindenelőtt hypokalaemia és hypomagnesaemia; • klinikai szempontból lényeges bradycardia, szívritmuszavar, vagy súlyos szívelégtelenség. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások <u>Szívbetegségek</u> Torsades de pointes (lásd 4.4 pont), arrhythmia (lásd 4.4 pont), többek között kamrai ritmuszavar, megnyúlt QT-szakasz az EKG-n (lásd 4.4 pont) 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei Elektrofiziológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az azitromicin megnyújtja a QT-szakaszt.	
Májkárosodás	Az SmPC-ben szereplő (javasolt) szöveg: 4.2 Adagolás és alkalmazás <i>Májkárosodásban szenvedő betegek:</i> Enyhe-közepesen súlyos májműködési zavar esetén nem szükséges módosítani az adagolást. Súlyos májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni az azitromicint (lásd 4.4 pont). 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Mivel az azitromicin elsősorban a májban eliminálódik, jelentős májbetegségben szenvedő betegeken körü-	Nem javasoltak.

Biztonsági aggály	Rutin kockázat-minimalizálási intézkedések	További kockázat-minimalizálási intézkedések
	kintően kell alkalmazni. Az azitromicin alkalmazása során esetenként beszámoltak fulmináns hepatitisről, amely életveszélyes májelégtelenséghez vezethet (lásd 4.8 pont). Egyes betegeknél már fennállhatott májbetegség, vagy pedig hepatotoxikus gyógyszereket szedhettek. A máj működészavarát jelző panaszok és tünetek esetén (pl. rövid idő alatt kialakuló gyengeség sárgasággal, a vizelet sötétre színeződésével, vérzeshajlammal, vagy hepaticus encephalopathiával) haladéktalanul májfunkciós tesztet/vizsgálatokat kell végezni. Az azitromicin alkalmazását le kell állítani, ha májműködési zavar lépett fel. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások Máj- és epebetegségek, illetve tünetek: kóros májfunkció, cholestaticus sárgaság (ritka). Májelégtelenség (amely ritkán halált eredményezett) (lásd 4.4 pont), fulmináns hepatitis, májnecrosis (nem ismert). 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok <u>Májelégtelenség</u> Enyhe-közepes mértékű májkárosodásban nincs bizonyíték arra, hogy az azitromicin farmakokinetikája a szérumban jelentős mértékben változna a normális májműködéshez képest. Úgy tűnik, hogy ezeknél a betegeknél a vizeletből visszanyert azitromicin mennyisége megnő, valószínűleg a csökkent hepaticus clearance kompenzálásaként.	
<i>Clostridium difficile</i> okozta hasmenés	Az SmPC 4.4 pontjában szereplő figyelmeztetés: Makrolid antibiotikumok alkalmazása során álhártás vastagbél-gyulladásról számoltak be. Emiatt ennek a kórismének a lehetőségét szem előtt kell tartani azoknál a betegeknél, akiknél hasmenés alakul ki az azitromicin-kezelés megkezdése után. Ha az azitromicin vált ki álhártás colitist, akkor ellenjavallt az antiperisztaltikumok alkalmazása. Ez mellékhatásként kerül említésre a 4.8 pontban (Nemkívánatos hatások, mellékhatások).	Nem javasoltak.
Anaphylaxia	Ellenjavallat az SmPC 4.3 pontjában; figyelmeztetés a 4.4 szakaszban: Ritkán beszámoltak súlyos allergiás reakciókról, többek között (olykor végzetes) anafilaxiáról.	Nem javasoltak.

Biztonsági aggály	Rutin kockázat-minimalizálási intézkedések	További kockázat-minimalizálási intézkedések
Kölcsönhatás a CYP3A4 gátló ciszapriddel	Az SmPC-ben szereplő (javasolt) szöveg: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések A szívizomzat elhúzódó repolarizációját és a QT-szakasz megnyúlását észlelték makrolidokkal (köztük azitromicinnel) végzett kezelés során – ez szívritmuszavar és torsades de pointes kialakulásának kockázatával jár (lásd 4.8 pont). Ezért, mivel a következő helyzetek kamrai ritmuszavar (többek között torsades de pointes) fokozott kockázatához vezethetnek, ill. emiatt szívmegeálláshoz léphet fel, az azitromicint körültekintően kell alkalmazni, ha a betegnél (mindenekelőtt nőknél és időskorúaknál) már fennáll szívritmuszavar kialakulásának kedvező állapot, pl. más, a QT-szakaszt tudottan meghosszabbító hatóanyagokkal, pl. IA (kinidin és prokainamid) és III (dofetilid, amiodaron, és szotalol) osztályú antiarrhythmias szerekkel, ciszapriddal, terfenadinnal, antipszichotikumokkal (pl. pimozyd), antidepresszánsokkal (pl. citalopram), és fluorokinolonokkal (pl. moxifloxacin és levofloxacin) kezelik.	Nem javasoltak.
Kölcsönhatás terfenadinnal	Az SmPC-ben szereplő szöveg: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések A szívizomzat elhúzódó repolarizációját és a QT-szakasz megnyúlását észlelték makrolidokkal (köztük azitromicinnel) végzett kezelés során – ez szívritmuszavar és torsades de pointes kialakulásának kockázatával jár (lásd 4.8 pont). Ezért, mivel a következő helyzetek kamrai ritmuszavar (többek között torsades de pointes) fokozott kockázatához vezethetnek, ill. emiatt szívmegeállás léphet fel, az azitromicint körültekintően kell alkalmazni, ha a betegnél (mindenekelőtt nőknél és időskorúaknál) már fennáll szívritmuszavar kialakulásának kedvező állapot, pl. más, a QT-szakaszt tudottan meghosszabbító hatóanyagokkal, pl. IA (kinidin és prokainamid) és III (dofetilid, amiodaron, és szotalol) osztályú antiarrhythmias szerekkel, ciszapriddal, terfenadinnal, antipszichotikumokkal (pl. pimozyd), antidepresszánsokkal (pl. citalopram), és fluorokinolonokkal (pl. moxifloxacin és levofloxacin) kezelik. 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók <u>Terfenadin:</u> A farmakokinetikai vizsgálatok során nem számoltak be az azitromicin és a terfenadin közötti köl-	Nem javasoltak.

Biztonsági aggály	Rutin kockázat-minimalizálási intézkedések	További kockázat-minimalizálási intézkedések
	csönhatásról. Ritkán bejelentettek olyan eseteket, amelyekben ennek a kölcsönhatásnak a lehetőségét nem lehetett teljesen kizárni. Mindazonáltal, nincs konkrét bizonyíték arra, hogy ilyen kölcsönhatás előfordult.	
<45 kg-os gyermekek	A 4.2 pontban figyelmeztetést tartalmaz (0-27 napos) újszülöttek, (28 napos - 23 hónapos) csecsemők és kisgyermekek, (2-11 éves) gyermekek, (12-17 éves) serdülők – 45 kg alattiak – számára, miszerint az azitromicin tabletták nem megfelelő <45 kg-os gyermekgyógyászati betegek számára. Negyvenöt kilogramm alatti gyermekgyógyászati betegeken az azitromicin más gyógyszerformái (pl. szuszpenzió) alkalmazhatók.	Nem javasoltak.
Terhesség és szoptatás	Figyelmeztetés a 4.6 pontban, hogy nincsenek megfelelő adatok az azitromicin terhes nőknél történő alkalmazásáról. Az állatokon elvégzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban kimutatták, hogy az azitromicin átjut a placentán, azonban teratogén hatást nem figyeltek meg. Az azitromicin biztonságosságát a hatóanyag terhesség alatti alkalmazása tekintetében nem erősítették meg. Emiatt az azitromicint csak akkor szabad terhességben alkalmazni, ha ez mindenképpen javallott. Tájékoztatás a 4.6 pontban arról, hogy nincsenek adatok az azitromicin férfi termékenyítőképességre, vagy a női termékenységre kifejtett, lehetséges hatásairól. Nincsenek humán adatok. Beszámolók szerint, az azitromicin kiválasztódik az emberi anyatejbe, azonban szoptató nőknél nem végeztek megfelelő és szakszerűen kontrollált klinikai vizsgálatokat azért, hogy feltárják az azitromicin emberi anyatejbe történő kiválasztásának farmakokinetikáját.	Nem javasoltak.

II.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. Az Azibiot 250 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az EU originálisnak tekinthető filmtablettával a kérelmező bizonyította, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány az azitromicin hatóanyag generikus készítménye.

A kért javallat:

- akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált);
- akut bakteriális otitis media (megfelelően diagnosztizált);
- pharyngitis, tonsillitis;
- krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált);
- enyhe-, közepesen súlyos, közösségben szerzett pneumonia;
- enyhe és közepesen súlyos bőr-, és lágyrész fertőzések, pl. folliculitis, cellulitis, erysipelas;
- *Chlamydia trachomatis* okozta szövődménymentes urethritis és cervicitis.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az azitromicinre vonatkozó széles körű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. Az Azibiot 250 mg filmtabletta bioegyenértékűsége az Európai Unióban originálisnak tekinthető Zithromax filmtablettával fennáll.

A terápiás haszon/kockázat értékelése ennél fogva pozitív.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

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: