



## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Nebiblock**  
**5 mg tableta**

**(nebivolol)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Actavis Group PTC ehf.**

**Kelt: 2014. július 14.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>	<b>3</b>
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>	<b>10</b>
I. Bevezetés .....	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	12
II.2 Hatóanyag .....	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 .....	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	19
IV.6 Kockázatkezelési terv .....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
Összefoglalás .....	23
Osztályozás .....	23
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	23

**MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Nebiblock 5 mg tabletta 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 az Actavis Group PTC ehf.

A készítmény hatóanyaga a nebivolol. Tablettánként 5,45 mg nebivolol-hidrokloridot tartalmaz, ami megfelel 5 nebivololnak.

Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, makrogol 6000 és laktóz-monohidrát.

Kerek, fehér, domború, 9 mm-es, negyedelő bemetszéssel ellátott tabletta egyik oldalán 'N 5' jelzéssel. A tabletta egyenlő fél- és negyed adagokra osztható.

A tabletták Al/PVDC buboréksomagolásban vagy LDPE csavaros kupakkal lezárt HDPE tárában kerülnek forgalomba.

A Nebiblock egy főként szív működésre ható gyógyszer (béta-blokkoló). A készítmény csökkenti a magas vérnyomást és javítja a szív teljesítményét.

A Nebiblock alkalmazható:

- magas vérnyomás kezelésére (esszenciális hipertónia),
- a szokásos kezelés (pl. vízhajtók, digoxin, ACE-gátlók, angiotenzin-II-antagonisták) kiegészítéseként alkalmazható a 70 éves, illetve ennél idősebb, enyhe vagy közepesen súlyos, stabil, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.

### Tudnivalók a Nebiblock szedése előtt

*Ne szedje a Nebiblock-ot*

- aki allergiás a nebivolol-hidrokloridra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek májfunkció-zavara van vagy májfunkció károsodásban (májelégtelenség) szenved;
- aki akut szívelégtelenségben, kardiogén sokkban vagy olyan súlyosbodó szívelégtelenségi rohamokban (dekompensáció) szenved, amely a szívizom összehúzódásának erejét növelő (inotróp) hatóanyaggal végzett intravénás kezelést tesz szükségessé;
- aki "szik szinusz" szindrómában (egy bizonyos típusú szívritmuszavarban) szenved, beleértve a szinoatriális blokkot (SA-blokk) is;
- aki a szív bizonyos ingerületvezetési zavaraiiban szenved (másod- és harmadfokú szívblokk, AV-blokk [pészméker nélkül]);
- akinek hörgőgörcs és hörgi asztma szerepel a kórtörténetében;
- aki kezeletlen mellékvese daganatban (feokromocitómában) szenved;
- aki a vér túlzott savasságában szenved (metabolikus acidózis);

- akinek a kezelés megkezdése előtt fekvő helyzetben mért nyugalmi szívfrekvenciája (pulzusa) kevesebb, mint 60 ütés percenként (bradikardia);
- akinek kórosan alacsony a vérnyomása (a szisztolés vérnyomás kisebb 90 Hgmm-nél);
- aki a végtagok súlyos keringési zavarában szenved.

### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Nebiblock szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek szokatlanul alacsony a pulzusa (nyugalomban kevesebb, mint 50 – 55 ütés percenként és/vagy olyan tünetek jelentkeznek, mint a szédülés, gyengeség és bizonytalan járás) a nebivolol-kezelés alatt;
- aki egy bizonyos szívbetegségben szenved (pl. angina pectorisz [szívtáji szorító fájdalom], iszkémiás szívbetegség [koszorúér szűkület], szívritmuszavar); iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegeknél a kezelést fokozatosan kell leállítani, körülbelül 1-2 hét alatt és ha szükséges ezzel egy időben helyettesítő kezelést is el lehet kezdeni;
- aki a karok vagy lábak keringési zavarában szenved;
- aki tartósan fennálló légzési problémáktól, különösen krónikus (obstruktív) légúti megbetegedésben szenved;
- aki cukorbeteg. A Nebiblock nem befolyásolja a vércukorszintet, de elfedheti az alacsony vércukorszint tüneteit (idegesség, remegés, gyors szívverés). A verítékezést, mint tünetet azonban nem fedi el;
- aki pajzsmirigy-túlműködésben szenved: a gyógyszer elfedheti a felgyorsult szívverést (tahikardia), ami a betegség egyik tünete; a Nebiblock-kezelés hirtelen leállítása szapora szívverést okozhat;
- aki allergiás: a Nebiblock fokozhatja azokkal a pollenekkel vagy egyéb anyagokkal szembeni reakciót, amelyekre a beteg allergiás;
- akinek pikkelysömöre (pszoriázis) van: azok a betegek, akik jelenleg is pikkelysömörben szenvednek, illetve akiknek a kórtörténetében pikkelysömör szerepel, a Nebiblock tablettát csak a várható előny és kockázat gondos mérlegelése után szedhetik;
- akik kontaktlencsét viselnek, mert a Nebiblock csökkentheti a könnyelválasztást.

### *Gyermekek és serdülők*

Nem végeztek vizsgálatokat gyermekek és serdülőkorúak esetében. Ezért nem javasolt a használata gyermekek és 18 év alatti serdülőkorúak számára.

### *Idős betegek*

A 65 évesnél idősebb betegek számára alacsonyabb kezdő adag javasolt (lásd a „Hogyan kell szedni a Nebiblock-ot”). A 75 évesnél idősebb betegek esetében fokozott elővigyázatosság és a kezelés gondos orvosi felügyelete szükséges.

### *Egyéb gyógyszerek és a Nebiblock*

A beteg, akinek Nebiblock-ot rendeltek, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez fokozottan vonatkozik az alábbi gyógyszerekre:

- a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (I. osztályba tartozó antiaritmikumok, pl. kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, mexiletin, propafenon, lidokain és amiodaron) nebivolollal együtt adva fokozhatják a nebivolol szív-működésre gyakorolt csökkentő hatását;
- a magas vérnyomás és a szív koszorúerek görcse ellen ható bizonyos gyógyszerek (úgynevezett kalcium-antagonisták), amelyek fokozhatják a Nebiblock hatását (ilyenek pl. a verapamil és a diltiazem vagy az amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin és a nitrendipin);
- az egyéb, központilag ható vérnyomáscsökkentő szerek (klonidin, guanfacin, moxonidin, metildopa, rilmenidin) fokozhatják a jelentős vérnyomás-emelkedés kockázatát („rebound hipertónia”) - különösen, ha ezekkel a gyógyszerekkel végzett hosszú távú kezelést hirtelen megszakítják. A fenti készítmények alkalmazását csak akkor lehet felfüggeszteni, ha a béta-blokkoló (pl. Nebiblock) adását néhány nappal korábban leállítják;
- a béta-blokkolók és digitálisz glikozidok egyidejű alkalmazása a szív működés bizonyos zavarához vezethet (megnyúlt ingerületvezetési idő). A nebivolollal végzett klinikai vizsgálatok azonban nem mutattak ki bizonyítékot ilyen kölcsönhatásra. A nebivolol nem befolyásolta a digoxin vérszintjét;
- asztma, orrdugulás vagy egyes szembetegségek kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (az úgynevezett szimpatomimetikumok), amelyek csökkenthetik a Nebiblock hatását (ilyenek pl. a dopamin, efedrin);
- cukorbetegség elleni szerek (inzulin és szájon át szedett gyógyszerek). Lásd még a „A Nebiblock fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”;
- baklofen (izomgörcs kezelésére szolgál) és amifosztin (daganat kemoterápiában használják): vérnyomásesést okozhat. Az orvosa esetleg módosíthatja a Nebiblock adagját;
- altatószerek: altatás előtt mindig közölje az altatóorvossal, aki Nebiblock-ot szed;
- bizonyos antipszichotikumok fokozhatják a Nebiblock hatását;
- depresszió kezelésére szolgáló készítmények (triciklikus antidepresszánsok, paroxetin), barbiturátok (pl. epilepszia kezelésére szolgáló szerek), nyugtatók (fenotiazinok, pl. tioridazin), szerves nitrátok (angina és szívelégtelenség gyógyszerei), illetve a magas vérnyomás elleni egyéb készítmények egyidejű alkalmazása hirtelen nagyfokú vérnyomáseséshez vezethet;
- ha szerotonin-újrafelvétel gátlókat (bizonyos depresszió ellenes szerek, például paroxetin és fluoxetin) és Nebiblock-ot együtt alkalmaznak, előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell a gyógyszeradagot;
- bizonyos gyógyszerek, melyek ugyanazon a módon bomlanak le, mint a nebivolol, megemelhetik a nebivolol vérszintjét és fokozhatják a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Néhány ezek közül pl. a
  - bupropion (depresszió elleni készítmény),
  - klorokin (malária megelőzésére és olyan autoimmun betegségek kezelésére szolgál, mint a sokizületi gyulladás),
  - levomepromazin (neuroleptikum) és
  - terbinafin (gombaellenes készítmény).

Aki a Nebiblock mellett a túlságosan sok gyomorsav elleni savkötő gyógyszereket is szed, a Nebiblock-ot mindig étkezés közben, a savkötőt pedig étkezések között kell bevennie.

*A Nebiblock egyidejű bevétele étellel vagy itallal:* a tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül.

#### *Terhesség és szoptatás*

A Nebiblock nem alkalmazható terhesség alatt, hacsak nem feltétlenül szükséges. Szoptatás idején a Nebiblock alkalmazása nem javasolt.

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

A Nebiblock gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de mellékhatásaként bizonyos esetekben előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ezt figyelembe kell venni gépjármű vezetésekor vagy gépek kezelésekor (lásd a „Lehetséges mellékhatások” c. pont).

#### *A Nebiblock laktóz-monohidrátot (tejcukrot) tartalmaz.*

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett, hogy tejcukorra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **Hogyan kell szedni a Nebiblock-ot?**

#### *Magas vérnyomás kezelése*

*Felnőttek esetében* a szokásos adag 1 tablettá naponta (5 mg nebivolol). A Nebiblock maximális hatását rendszerint 1-2 hét alatt éri el.

*Egyéb vérnyomáscsökkentőkkel együtt alkalmazott kombinációk:* a béta-receptor blokkolók önmagukban és egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is alkalmazhatók. Eddig egyetlen esetben figyelték meg a vérnyomáscsökkentő hatás összegződését, amikor 5 mg nebivolol és 12,5 - 25 mg hidroklorotiazid hatóanyagú készítményt alkalmaztak együtt.

*Veseműködés-károsodásban (veseelégtelenségben) szenvedő betegek:* a javasolt kezdő adag ½ tablettá (2,5 mg nebivolol) naponta egyszer. Ha szükséges, a napi adagot 1 tablettára (5 mg nebivolol) lehet növelni.

*Májműködés-károsodásban (májelégtelenségben) szenvedő betegek:* ilyen vagy májműködés-zavarban szenvedő betegekkel kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a Nebiblock alkalmazására vonatkozóan. Ezért tilos a Nebiblock alkalmazása ezeknél a betegeknél (lásd még a „Ne szedje a Nebiblock-ot”);

*Idős betegek:* 65 éves vagy ennél idősebb betegek számára a javasolt kezdő adag ½ tablettá (2,5 mg nebivolol) naponta. Ha szükséges, a napi adagot 1 tablettára (5 mg nebivolol) lehet növelni. Minden esetben fokozott óvatosság és a beteg szoros megfigyelése szükséges, tekintve, hogy csupán korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a 75 év feletti betegeknél kapcsolatosan.

*Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:* nem végeztek vizsgálatokat gyermekek és serdülőkorúak esetében. Ezért nem javasolt a használata gyermekek és 18 év alatti serdülőkorúak számára.

### *Krónikus szívelégtelenség kezelése*

A stabil, krónikus szívelégtelenség kezelését az adagok lassú emelésével kell elkezdni, amit az egyénre szabott, optimális fenntartó adag eléréséig kell folytatni.

Azoknál a betegeknél, akik egyéb szív-érrendszerre ható gyógyszert is szednek, pl. vízhajtókat, digoxint, ACE-gátlókat vagy angiotenzin-II-antagonistákat, az ilyen gyógyszerek adagjait be kell állítani a Nebiblock-kezelés elkezdése előtt.

A kezdeti adagbeállítást az alábbiak szerint, az adagok egy-kéthetente történő emelésével kell végezni, attól függően, hogy a beteg hogyan tűri a megemelt gyógyszeradagot:

- ¼ tablettá (1,25 mg nebivolol) naponta egyszer,
- adagemelés naponta egyszer ½ tablettára (2,5 mg nebivolol),
- majd naponta egyszer 1 tablettára (5 mg nebivolol) és
- végül naponta egyszer 2 tablettára (10 mg nebivolol).

A javasolt maximális adag 2 tablettá (10 mg nebivolol) naponta egyszer.

A beteget az első tablettá bevétele követően, illetve minden egyes adagemelés első adagjának bevétele után 2 órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani és meg kell győződni arról, hogy a beteg klinikai állapota stabil marad.

*Veseműködés-károsodásban (veseelégtelenségben) szenvedő betegek:* mivel az adagot egyénileg emelik a beteg által tolerált maximális szintig, nincs szükség módosításra az enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Nem állnak rendelkezésre tapasztalatok a súlyos veseelégtelenségre vonatkozóan, ezért a nebivolol alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

*Májműködés-károsodásban (májelégtelenségben) szenvedő betegek:* nem állnak rendelkezésre megfelelő tapasztalatok a májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan, ezért a Nebiblock alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd a „Ne szedje a Nebiblock-ot”).

*Idős betegek:* mivel az adagot egyénileg emelik a beteg által tolerált maximális szintig, ezért nincs szükség módosításra.

*Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:* nem végeztek vizsgálatokat gyermekek és serdülőkorúak esetében. Ezért nem javasolt a használata gyermekek és 18 év alatti serdülőkorúak számára.

### *Az alkalmazás módja*

A felírt napi adagot lehetőleg mindig a nap ugyanazon időpontjában kell bevenni.

A tablettákat egészben kell lenyelni, megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel), étellel vagy akár anélkül.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Nebiblock-ot vett be*

Értesítse kezelőorvosát. A túladagolás tünetei: lassú szívverés, alacsony vérnyomás, nehézlégzés és hirtelen fellépő (akut) szívproblémák.

Feküdjön le és a lábát emelje a szív szintje fölé.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Nebiblock-ot*

Ha az egyik napon elfelejtette bevenni a gyógyszerét, folytassa a kezelést a következő napon a szokásos időben bevett tablettával. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

*Abbahagyható-e idő előtt a Nebiblock szedése*

Abban az esetben is, ha javul is a közérzete, a beteg a kezelést kizárólag akkor hagyhatja abba, ha ezt kezelőorvosa javasolja.

A kezelés idő előtti megszakítása vagy felfüggesztése a vérnyomás emelkedéséhez vagy a szívproblémák súlyosbodásához vezethet.

## **Lehetséges mellékhatások**

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

*Magas vérnyomásos betegeknél megfigyelt mellékhatások*

*Gyakori (100 beteg közül több mint 1, de 10 beteg közül kevesebb, mint 1-nél jelentkezik):* fejfájás, szédülés, fonák érzés (az érzékszervek érzékelési zavara), nehézlégzés, székrekedés, hányinger, hasmenés, fáradtság, víz-visszatartás (ödéma).

*Nem gyakori (1000 beteg közül több mint 1-nél, de 100 beteg közül kevesebb, mint 1-nél jelentkezik):* rémálmok, depresszió, látás-zavar, szokatlanul alacsony szívfrekvencia (lassú pulzus), szívelégtelenség, ingerület vezetési zavarok, alacsony vérnyomás (hipotenzió), a beszűkült artériáknak valamint az elégtelen vérkeringésnek köszönhetően járás közben megjelenhet, illetve erősödhet a láb fájdalma (szakaszos sántaság), zihálás illetve légszomj (hörgögörcs), emésztési zavar, puffadás, hányás, viszketés, bőrkiütés, merevedési zavar.



*Nagyon ritka (10 000 beteg közül kevesebb, mint 1-nél jelentkezik):* ájulás (szinkope), pikkelysömör súlyosbodása.

*Nem ismert (rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):* az arc, az ajkak, a torok vagy a nyelv duzzanata (angioneurotikus ödéma), allergia (túlérzékenység).

A következő mellékhatásokról számoltak még be hasonló gyógyszerekkel kapcsolatban: képzeltégek, pszichotikus reakciók (pszichózis), zavartság, hideg/kékes-vöröses elszíneződésű karok és lábak, fájdalom az ujjakban és lábujjakban, amelyek először kékes, majd fehér, végül vöröses színűvé válnak (Raynaud-szindróma), szemszárazság és új kötőszövet létrejötte a szemben, illetve a pupillán (praktolol-típusú okulo-mukokután toxicitás).

#### *Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél előforduló mellékhatások*

*Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint egy beteget érint):* szédülés, szokatlanul alacsony szívfrekvencia (lassú pulzus)

*Gyakori mellékhatások:* fejfájás, szívelégtelenség súlyosbodása (első fokú pitvar-kamrai blokk), a vérnyomás esése felálláskor (poszturális hipotenzió), fáradtság/gyengeség, gyógyszer intolerancia, víz visszatartás (ödéma) a lábakban, pulzusszám csökkenése, vérnyomásesés.

#### **Hogyan kell a Nebiblock-ot tárolni?**

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

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Nebiblock 5 mg tablettá forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. május 14-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Nebiblock 5 mg tablettá 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 az Actavis Group PTC ehf.

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 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga a nebivolol.

A Nebiblock 5 mg tablettának a forgalomban lévő referens gyógyszerrel – Nebilet 5 mg tablettá (Berlin-Chemie Menarini Kft.) – való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták.

A Nebiblock 5 mg tablettá terápiás javallatai:

- essentialis hypertonia,
- krónikus szívelégtelenség: stabil, enyhe illetve közepesen súlyos krónikus szívelégtelenség kezelése a standard terápia kiegészítéseként 70 éves és ennél idősebb betegeknél.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Nebiblock 5mg tableta gyógyszerkészítmény nebivolol-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja hivatkozó, generikus. A referens készítmény a Magyarországon 1999-ben engedélyezett Nebilet 5 mg tableta (Berlin-Chemie AG Menarini Group). A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

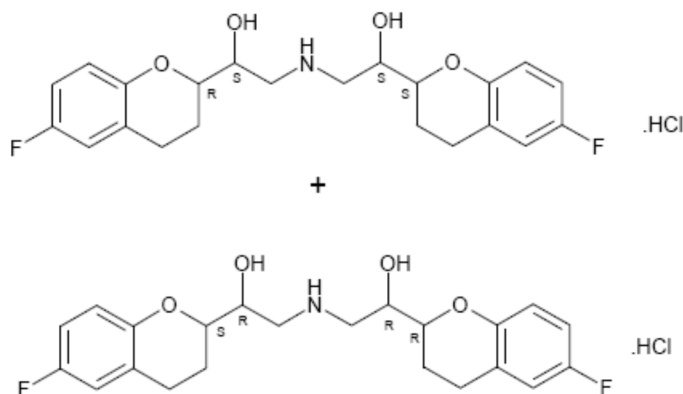
### II.2 Hatóanyag

A nebivolol-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatokat (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): nebivolol hydrochloride

Kémiai név: 1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-2- {[2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-2-hidroxietyl]amino}etan-1-ol

Szerkezet:



A nebivolol-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér kristályos por, dimetil-formamidban mérsékelten, metanolban kevésbé, vízben alig és 0,1 M-os sósavban egyáltalán nem oldható. A molekula több kiralitás-centrumot is tartalmaz és polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

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

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

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményrendszerrel dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: leírás, oldhatóság, azonosítás, olvadási tartomány, klorid-tartalom, szárítási veszteség, katalizátorfém-tartalom, szulfáthamu, nehézfémek, rokon vegyületek, maradékoldószer-tartalom, hatóanyag-tartalom, részecskeméret.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

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 EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális (referens) 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 segédanyagokat tartalmazza: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, makrogol 6000, laktóz-monohidrát.

A készítmény külleme: kerek, fehér, domború tabletta negyedelő bemetszéssel, másik oldalán 'N 5' jelzéssel. A tabletta egyenlő fél- és negyed adagokra osztható.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens 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 megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az 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 mellékeltek.

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

A tabletták csomagolása Al/PVDC buborékcsomagolásban vagy LDPE csavaros kupakkal lezárt HDPE tartályban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

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

A Nebiblock 5 mg tablettá 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 engedély kiadásának.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A nebivolol két enantiomer racemátja. Ezek az SRRR-nebivolol (vagy d-nebivolol), és az RSSS-nebivolol (vagy l-nebivolol). Két farmakológiai hatással rendelkezik:

- kompetitív és szelektív béta-receptor antagonist, ez a hatása elsősorban az SRRR-enantiomernek (d-enantiomer) köszönhető,
- enyhe vazodilatátor hatása van, mely az L-arginin / nitrogén oxid anyagcsere befolyásolásán keresztül érvényesül.

#### III.2 Farmakológia

A nebivolol ISA nélküli, harmadik generációs szelektív béta blokkoló, magas affinitással és szelektivitással kötődik a béta 1 receptorokhoz.

#### III.3 Farmakokinetika

*Per os* alkalmazást követően a nebivolol mindkét enantiomerje gyorsan felszívódik. Állatkísérletes adatok alapján legnagyobb koncentrációban a tüdőben, májban, mellékvesében, a központi idegrendszerben volt igazolható radioassay vizsgálatokkal.

A nebivolol nagymértékben metabolizálódik, részben aktív hidroximetabolitokká. A nebivolol aliciklusos és aromás hidroxiláció, N-dealkiláció és glukuronidáció útján metabolizálódik, ráadásul a hidroximetabolitok is glukuronidálódnak. A nebivolol aromás hidroxiláció útján történő metabolizmus függ a CYP2D6 dependens genetikai oxidatív polimorfizmustól. Enantiomer szelektív antitestekkel, HPLC technikával vizsgálva: az l-, d enantiomerek között nem volt jelentős különbség.

A nebivolol alapvetően széklettel, kis mennyiségben vizelettel ürül.

#### III.4 Toxikológia

*Per os* 320 mg, intravénásan adva 80 mg nebivolol bizonyult letálisnak egerekben. Kutyákon végzett vizsgálatok alapján az LD<sub>50</sub>: 160 mg *per os* és 40 mg *iv*.

A genotoxicitást és karcinogenitást vizsgáló konvencionális nem-klinikai vizsgálatok nem mutattak ki speciális emberi veszélyeztetettséget.

#### III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (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 nebirolol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Nebiblock 5 mg tableta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.



## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A Nebiblock 5 mg tableta esszenciális hipertónia és krónikus szívelégtelenség kezelésére javallt.

A beadvány jogalapja hivatkozó, generikus. A referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolásán kívül irodalmi összefoglalókat nyújtottak be.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

*Per os* alkalmazást követően a nebivolol mindkét enantiomerje gyorsan felszívódik. A nebivolol felszívódását étkezés nem befolyásolja, étkezés közben és éhgyomorral is bevehető.

A nebivolol nagymértékben metabolizálódik, részben aktív hidroximetabolitokká. A nebivolol aliciklusos és aromás hidroxiláció, N-dealkiláció és glukuronidáció útján metabolizálódik, ráadásul a hidroximetabolitok is glukuronidálódnak. A nebivolol aromás hidroxiláció útján történő metabolizmusa függ a CYP2D6 dependens genetikai oxidatív polimorfizmustól. A nebivolol biológiai hasznosulása szájon át történő bevétel után átlagosan 12 % a gyorsan metabolizáló betegek esetén, míg gyakorlatilag teljes a lassan metabolizálóknál. Egyensúlyi állapotban, azonos dózisok esetén a változatlan nebivolol csúskonzentrációja a plazmában 23-szor volt magasabb a lassan metabolizáló páciensekben, mint a gyorsan metabolizálóknál. Ha a nem átalakított vegyület mellett az aktív metabolitokat is tekintetbe vesszük, a különbség 1,3 – 1,4-szeres. A metabolizmusbeli nagy egyéni különbségeket figyelembe véve a nebivolol dózisát mindig egyénileg kell beállítani, a lassan metabolizálóknál kisebb dózisok alkalmazása válhat szükségessé.

A nebivolol-enantiomerek átlagos eliminációs felezési ideje 10 óra a gyorsan metabolizáló betegek esetében. Lassan metabolizáló betegek esetében ez 3-5-ször több időt vesz igénybe. Gyorsan metabolizáló betegek esetében az RSSS enantiomer plazmaszintje kissé magasabb, mint az SRRR enantiomeré. Lassan metabolizáló betegek esetén ez a különbség magasabb. Gyorsan metabolizálóknál mindkét enantiomer hidroximetabolitjának eliminációs felezési ideje körülbelül 24 óra, lassan metabolizálóknál mindez körülbelül kétszer olyan hosszú ideig tart.

Az egyensúlyi állapot plazmaszintje a legtöbb betegben (gyorsan metabolizálóknál) a nebivolol tekintetében 24 óra múlva kialakul, a hidroximetabolitok tekintetében pár nap múlva. A plazma-koncentráció 1 és 30 mg közötti dózisok alkalmazása esetén arányos az alkalmazott dózissal. A nebivolol farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolja.

A plazmában mindkét enantiomer erősen kötődik az albuminhoz. Az SRRR-nebivolol plazmafehérjékhez való kötődése 98,1 %, az RSSS-nebivololé 97,9 %.

Adását követő egy hét múlva az alkalmazott dózis 38 %-a ürül ki a vizelettel, és 48 %-a a széklettel. Az alkalmazott dózis kevesebb, mint 0,5 %-a ürül ki a vizelettel változatlan, nem átalakított nebivolol formában.

#### **IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat**

A Nebiblock 5 mg tablettának a referens gyógyszerrel (Nebilet 5 mg, Berlin-Chemie AG) való bioegyenértékűségét a referencia-készítménnyel biohasznosulási vizsgálattal igazolták.

Nyílt, randomizált, kétkarú, két periódusú, keresztezett, egyszeres dózisú bioegyenértékűségi vizsgálat, megfelelő kimosási periódussal. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a Teszt (T) illetve a Referens ® készítményből.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a helyes klinikai gyakorlat (GCP) vonatkozó követelményeinek

A vizsgált farmakokinetikai paraméterek a következők voltak:

- elsődleges:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  és  $C_{max}$ .
- másodlagos: residual area,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  és  $K_{el}$ .

Az eredményeket a következő táblázat tartalmazza.

<b>Paraméter</b>	<b>Arány (R/T)</b>	<b>90%-os konfidencia-intervallum</b>
$AUC_{0-t}$	108,93	103,61 – 114,51
$AUC_{0-inf}$	108,51	103,49 – 113,77
$C_{max}$	96,30	87,69 – 105,76

Az eredmények bizonyítják a Nebiblock 5 mg tablettá és a referens készítmény egyenértékűségét.

#### **IV.3 Farmakodinámia**

A nebivolol hatásmódja ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében ez nem követelmény.

#### **IV.4 Klinikai hatásosság**

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

#### IV.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 gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hirtelen megvonás</li><li>• Egyidejű alkalmazás verapamil- és diltiazem típusú kalciumcsatorna-blokkolókkal, I. osztályú antiarrhythmás gyógyszerekkel és centrálisan ható vérnyomáscsökkentőkkel.</li><li>• A vezetési időre gyakorolt negatív hatás</li><li>• Bradycardia</li><li>• Brochospasmus/dyspnoe</li><li>• Alkalmazása diabeteses betegeknél.</li><li>• Negatív inotrop hatások</li><li>• Terhesség alatti alkalmazás.</li></ul>
Fontos lehetséges kockázatok	—
Hiányzó információk	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alkalmazása májelégtelenségben szenvedő betegeknél</li><li>• Alkalmazása gyermekeknél</li><li>• Alkalmazása szoptatás alatt</li></ul>

*A Farmakovigilancia Tervben szereplő, az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett további vizsgálatok/tevékenységek*

Az Actavis engedélyezést követő farmakovigilancia fejlesztési tervében nincsenek folyamatban lévő vagy tervezett vizsgálatok.

*Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása*

Az Actavis az engedélyezést követően nem tervezi hatásossági vizsgálatok végzését.

*A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata (lásd a következő oldalon)*

<b>Gyógyszerbiztonsági aggály</b>	<b>Rutin kockázatsökkentő intézkedések</b>	<b>Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések</b>
Hirtelen megvonás	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg Ajánlás a 4.2 pontban, miszerint a nebi- volol-kezelés hirtelen megvonása a szív- elégtelenség súlyosbodását idézheti elő. A 4.4 pontban említésre kerül, hogy az ischaemias szívbetegségben szenvedők- nél a béta-adrenerg-antagonistákkal vég- zett kezelést fokozatosan, vagyis 1-2 hét alatt kell leállítani. A béta-blokkoló hirte- len megvonása rebound hypertoniához vezethet, ez az információ a 4.5 pontban található.	Nincsenek
Egyidejű alkalmazása verapamil- és diltiazem típusú kalciumcsatorna-blokkoló- kkal, I. osztályú antiarrhythmás gyógyszerekkel és centrálisan ható vérnyomáscsökkentők- kel.	Az alkalmazási előírásban javasolt szö- veg A 4.4 pontban szerepelnek az említett mellékhatásokkal kapcsolatos figyelmeztetések. A 4.5 pontban említésre kerül, hogy a béta-blokkolók kölcsönhatásba léphetnek egyéb szívgyógyszerekkel: I. osztályú antiarrhythmicumokkal, kalcium-csator- na-blokkolókkal, centrálisan ható vér- nyomáscsökkentőkkel. Ezek a kombiná- ciók kerülendők, mivel szív-rendellenes- ségekhez vezethetnek	Nincsenek
A vezetési időre gyakorolt ne- gatív hatás	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg A 4.4 és 4.5 pontban említésre kerül, hogy a béta-blokkolók vezetési időre gyakorolt negatív hatása miatt az első fokú AV-blokkban szenvedő és az egyidejűleg egyéb szívgyógyszereket szedő betegeknél a béta-blokkolók csak kellő körültekintés mellett alkalmazhatók. A meglassult atrio-ventricularis átvezetési idő a 4.8 pontban ismertetett mellékhatás	Nincsenek

Bradycardia	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg A béta-blokkolók alkalmazása bradycardiában ellenjavallt, továbbá a túladagolás ehhez a mellékhatáshoz vezethet. Idevonatkozó információk a 4.2, 4.4, 4.5, 4.6 és 4.9 pontban található. A 4.8 pontban a bradycardia a leggyakrabban jelentett mellékhatásként szerepel	Nincsenek
Bronchospasmus/dyspnoe	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg. A 4.3 pontban megállapításra kerül, hogy azok a betegek, akiknek anamnézisében asthma vagy bronchospasmus szerepel, nem szedhetnek béta-blokkolókat. Bronchospasmusról és dyspnoeről a 4.8 pont számol be. A béta-blokkoló túladagolása bronchospasmust idézhet elő. Ez az információ a 4.9 pontban található.	Nincsenek
Alkalmazása diabeteses betegeknél	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg Az információk a 4.4, és 4.5 pontban szerepelnek. Kellő óvatosság szükséges, ha a nebulolol diabeteses betegeknél adják	Nincsenek
Negatív inotrop hatás	Az alkalmazási előírás javasolt szövege. A stabil, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásra vonatkozó ajánlások a 4.2 pontban található. A nebulolol akut szívelégtelenségben, cardiogen sokkban vagy iv. inotrop terápiát igénylő dekompenzált szívelégtelenség epizódjaiban történő alkalmazására vonatkozó ellenjavallatokat a 4.3 pont tartalmazza. A 4.4 pontban található egy figyelmeztetés, miszerint a nebulolol nem alkalmazható kezeletlen pangásos szívelégtelenségben szenvedőknél, csak akkor, ha a beteg állapotát stabilizálták. Figyelmeztetés a 4.5 pontban a béta-blokkolók és I. osztályú antiarrhythmicumok egyidejű alkalmazására, és a negatív inotrop hatás kockázatának fokozódására vonatkozóan.	Nincsenek

Alkalmazása terhesség alatt	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg Az információ a 4.6 pontban szerepel. A nebivolol terhesség alatt nem alkalmazható, csak akkor, ha az feltétlenül szükséges, mivel fontos mellékhatások jelentkezhettek a magzatnál és az újszülöttnél	Nincsenek
Alkalmazása májkárosodásban szenvedő betegeknél	Az alkalmazási előírásban javasolt szöveg A 4.2, és 4.3 pont szerint a nebivolol alkalmazása ellenjavallt a májkárosodásban szenvedő betegeknél a rendelkezésre álló adatok elégtelensége miatt	Nincsenek
Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél	Az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban javasolt szöveg. A gyógyszer alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem ajánlott (lásd 4.2 pont)	Nincsenek
Alkalmazása szoptatás alatt	Az alkalmazási előírás javasolt szövege A nebivolol-kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott (lásd 4.6 pont)	Nincsenek

#### IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereknél további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Nebiblock 5 mg tablettá és az originális (referens) Nebilet 5 mg tablettá bioegyenértékűségét a kérelmező bizonyította, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

### Összefoglalás

A beadvány a nebivolol generikus készítménye. A kért javallatok:

- essentialis hypertonia,
- krónikus szívelégtelenség – stabil, enyhe illetve közepesen súlyos krónikus szívelégtelenség kezelése a standard terápia kiegészítéseként 70 éves és ennél idősebb betegeknél.

A nebivolol, jól ismert hatású 3. generációs B1 szelektív bétablokkoló, mely racemításánál fogva vasodilatator hatással is bír, hatékony szere a magas vérnyomásnak, biztonságosan adható diabetészeseknek és igazoltan javítja az életkilátásokat és az életminőséget szívelégtelenségben szenvedőkön.

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

A kérelmezett készítmény bioegyenértékűségét forgalomban lévő készítménnyel a kérelmező igazolta.

A terápiás előny/hátrány 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.

<b>Tárgy</b>	<b>Iktatószám</b>	<b>A termékinformációt érinti:</b>	<b>Az eljárás megkezdésének kelte</b>	<b>Az eljárás befejezésének kelte</b>	<b>Engedélyezve vagy elutasítva</b>	<b>Értékelő jelentés csatolva:</b>