

Hungaropharma információk:

220./	Akciók	718
221./	Gyógyszerkészítmények alaki hibája	719
222./	Vizsgálati számok közlése	725
223./	Oleum lini lejárati idejének meghosszabbítása	725

Új készítmények

224./	Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz forgalomba hozatala és ismertetése	726
225./	Budesogen 100 µg/adag orrspray 200 adag forgalomba hozatala és ismertetése	733
226./	Faslodex 250 mg/5 ml oldatos injekció 1x5 ml forgalomba hozatala és ismertetése	735
227./	Fasturtec 1,5 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, injekciós üveg/ampulla 1x forgalomba hozatala és ismertetése	739
228./	Maniril tabletták forgalomba hozatala és ismertetése	743
229./	Micardis Plus 40/12,5 mg tabletta 28x forgalomba hozatala és ismertetése	751
230./	Mizapin filmtabletták forgalomba hozatala és ismertetése	757
231./	Myoqinon 100 mg lágyzselatin kapszula 90x forgalomba hozatala	760
232./	Natrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldatok üvegben forgalomba hozatala és ismertetése	761
233./	Stalevo filmtabletták forgalomba hozatala és ismertetése	763
234./	Valeriana draszté 30x forgalomba hozatala	769
235./	Zinacef por injekcióhoz 10x forgalomba hozatala és ismertetése	769

Egyéb készítmények

236./	GERM-X 59 ml kézfertőtlenítő gél 6x forgalomba hozatala és ismertetése	773
237./	Törzskönyvezett galenusi készítmények forgalomba hozatala és ismertetése	773

Álláshirdetések

778

Hungaropharma információk

220./ Akciók

1.) A **Bella Hungária Kft.** és a **Hungaropharma Rt.** között létrejött megállapodás szerint **2005. július 1. – 2005. augusztus 31. között** az alábbi termékekre **nyári 10 + 1** rabatt akciót hirdet.

2005. július–augusztusi akció

Megnevezés	Cikkszám	Rendelési mennyiség	Rabatt
Mull-lapok steril			
Steril mull-lap vágott (Matopat) 10 cm x 10 cm	500937	10 db	1 db
Steril mull-lap vágott (Matopat) 6 cm x 6 cm	500976	10 db	1 db
Mull-pólyák steril			
Steril vágott mullpólya (Matopat) 5 m x 6 cm	500972	10 db	1 db
Steril vágott mullpólya (Matopat) 5 m x 10 cm	500971	10 db	1 db
Steril vágott mullpólya (Matopat) 5 m x 15 cm	500970	10 db	1 db
Mull-pólyák nem steril			
Vágott mullpólya egyenként csomagolt (Matopat) 5 m x 6 cm	500975	10 db	1 db
Vágott mullpólya egyenként csomagolt (Matopat) 5 m x 10 cm	500974	10 db	1 db
Vágott mullpólya egyenként csomagolt (Matopat) 5 m x 15 cm	500973	10 db	1 db
Mull-steril			
Steril mull (Matopat) 1/4 m x 80 cm	500938	10 db	1 db
Steril mull (Matopat) 1/2 m x 80 cm	500968	10 db	1 db
Steril mull (Matopat) 1 m x 80 cm	500969	10 db	1 db
Gyorskötőző pólyák			
Steril gyorskötőző pólya (Matopat) 5 m x 5 cm	500982	10 db	1 db
Steril gyorskötőző pólya (Matopat) 5 m x 8 cm	500981	10 db	1 db
Steril gyorskötőző pólya (Matopat) 5 m x 10 cm	500980	10 db	1 db
Papírvatta			
Papírvatta Bella-Hungária (Matopat) 40x60 cm 500 g	500978	10 db	1 db

2.) Az **AstraZeneca Kft.** és a **Hungaropharma Rt.** között létrejött megállapodás szerint Intézeti gyógyszertárak részére az AstraZeneca Kft. termékeiből az alábbiakra

2005. július 1-től rabattot

ajánlunk, melyet a vásárolt gyógyszerrel együtt kapnak kézhez 0 Ft. áron.

Az ajánlat visszavonásig érvényes.

ATC	Reg. szám	Termék	Kiszerezés	Rabatt %
C07A B02	OGYI-T-4236/01	Betaloc Zok 100 mg retard tabletta	30x	100 %
C07A B02	OGYI-T-4235/01	Betaloc Zok 50 mg retard tabletta	30x	100 %
C07AB02	OGYI-T-8018/01	Betaloc Zok 25 mg retard tabletta	28x	100 %
N01A X10	K-1523/01	Diprivan 1 % injekció	5x20 ml	10 %
A02B C01	OGYI-T-5114/01	Losec 40 mg por infúzióhoz	5 por-ampulla	100%
A02B C05	OGYI-T-8257/02	Nexium 40 mg filmtabletta	14x	100 %
A02B C05	OGYI-T-8257/03	Nexium 40 mg filmtabletta	28x	100 %
A02B C05	OGYI-T-8257/01	Nexium 40 mg filmtabletta	7x	100 %
L01B A03	OGYI-T-6610/01	Tomudex 2 mg por infúzióhoz	1x	75 %

3.) A **Naturland Magyarország Kft.** és a **Hungaropharma Rt.** között létrejött megállapodás szerint **2005. július 1. – 2005. július 31. között** tartó időszakban rabattos értékesítési akciót hirdetünk **patikák** részére az alábbi termékekre.

Tabletta antidolorica FoNo VII. Naturland 10x
Suppositorium antipyreticum pro parvulo FoNo VII. Naturland 6x
Sparsorium hexachloropheni FoNo VII. Naturland 50 g

A rabatt mértéke: **9+1**

Várjuk rendeléseiket.

221./ Gyógyszerkészítmények alaki hibája Előadó: Szörényiné Ispány Klára

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet az alábbi tételesen felsorolt alaki hibás gyógyszerkészítményekre adott ki forgalombahozatali engedélyeket:

Adenocor injekció 6x2 ml (OGYI-T: 4881/01)

„Sanofi-Synthelabo”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 16330/41/2001. számon elfogadott alkalmazási előírás az OGYI 20120/55/2002. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A készítmény címkeszövege még nem az OGYI 20120/55/2002. számon elfogadott címkeszövegnek felel meg.

Érintett gy.sz.: 143 Gy.i: 2005.03. Lj: 2008.03.
OGYI eng.sz.: 12043/52/2005.

Aethoxysklerol 1 % injekció 5x2 ml (OGYI-T: 5019/01)

„Chemische Fabrik Kreussler”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás az OGYI 30674/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 30674/55/2003. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 18058 Gy.i: 2004.06. Lj: 2009.06.
OGYI eng.sz.: 12096/52/2005.

Aethoxysklerol 2 % injekció 5x2 ml (OGYI-T: 5020/01)

„Chemische Fabrik Kreussler”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás az OGYI 30675/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 30675/55/2003. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 25948 Gy.i: 2003.09. Lj: 2008.09.
OGYI eng.sz.: 12097/52/2005.

Algopyrin 1 g/2 ml injekció 5x2 ml (OGYI-T: 7846/01)

„Sanofi-Synthelabo”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás a betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: 0765 11 04 Gy.i: 2004.11. Lj: 2006.11.
OGYI eng.sz.: 2017/52/2005.

Anandron 150 mg tabletta 30x (OGYI-T: 7919/01)

„Laboratoire Aventis”

Alaki hiba: A faltkartonon öntapadós címkével került feltüntetésre a készítmény neve, gyártási száma, gyártási ideje, lejárati ideje. (Belső csomagoláson megfelelően, nyomdai úton került feltüntetésre.)

Érintett gy.sz.: 500 Gy.i: 2005.01. Lj: 2008.01.
OGYI eng.sz.: 8842/52/2005.

Arthrofluor kenőcs 50 g (OGYI-T: 3461/01) „Biogal”

Alaki hiba: A készítmény belső címkeszövege az OGYI 2554/71/83. számúnak és nem az OGYI 14272/55/2003. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 0070704 Gy.i: 2004.07. Lj: 2009.07.
OGYI eng.sz.: 16865/52/2004.

Batrafen körömlakk 3 g (OGYI-T: 5371/01) „Sanofi”

Alaki hiba: A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 10380/55/2001. számon elfogadottnak. A faltkartonon feltüntetett gyártási szám: 40E502 az üvegen viszont csak az utolsó 4 karakter szerepel: E502.

Érintett gy.sz.: 40E502 Gy.i: 2005.02. Lj: 2008.01.
OGYI eng.sz.: 12042/52/2005.

Béres Antifront kapszula 30 db (OGYI-766/2000.) „Béres”

Alaki hiba: A betegájékoztató szövege nem teljesen felel meg a 2981/51/04. számú határozat IV. számú mellékletében előírtaknak.

Érintett gy.sz.: 00070305
OGYI eng.sz.: 6330/52/05

Calcium-Sandoz + Vitamin C 1000 mg pezsgőtabletta 10x (OGYI-T: 5255/01) „Novartis”

Alaki hiba: A címkeszöveg kis eltéréssel felel meg az OGYI 26861/55/2003. számon elfogadott címkeszövegnek. A faltkartonon betűvel szerepel: Gysz.:/Gyi.:/Lej.: – az alatta szereplő számok sorrendje ettől eltér.

Érintett gy.sz.: R5002 Gy.i: 2005.04. Lj: 2010.04.
OGYI eng.sz.: 12186/52/2005.

Cedax 400 mg kapszula 5x (OGYI-T: 4216/01) „SP Europe”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 10632/41/04. számú betegájékoztató az OGYI 27541/55/03 számon elfogadott helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 27541/55/03 számon elfogadottnak.

Érintett gy.sz.: IC5HHCE02 Gy.i: 2005.02. Lj: 2007.02.
OGYI eng.sz.: 12129/52/2005.

Celebrex 200 mg kapszula 20x (OGYI-T: 7288/01) „Pfizer”

Alaki hiba: A címkeszöveg nem felel meg a legújabb OGYI 5267/41/2005. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek. A feltüntetett lejárati idő 2 év a törzskönyvben elfogadott 3 év helyett.

Érintett gy.sz.: 176130 Gy.i: 2004.08. Lj: 2006.08.
A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2006.08-ig.
OGYI eng.sz.: 10796/52/2005.

Cerucal injekció 10x2 ml (OGYI-T: 1048/01) „A.W.D. Pharma”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás az OGYI 12277/55/2001. számú betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 12277/55/2001. számon elfogadottnak felel meg. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-1048/01.

Érintett gy.sz.: 4L128A Gy.i: 2004.10. Lj: 2009.10.
OGYI eng.sz.: 6869/52/2005.

Chinofungin spray 100 g (OGYI-T: 3537/01) „Sanofi-Synthelabo”

Alaki hiba: A betegájékoztató az OGYI 11477/55/2002. számon elfogadott, az OGYI 23589/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: 0030405 Gy.i: 2005.04. Lj: 2008.04.
OGYI eng.sz.: 9046/52/2005.

Chinotal draszté 100x (OGYI-T: 4685/01) „PannonPharma”

Alaki hiba: A doboz színében két rózsaszín csík között lila csík van a szürke helyett, és 10x10 bliszterben van kiszerve.

Érintett gy.sz.: 508 0205	Gy.i.: 2005.02.	Lj: 2010.01.
509 0205	2005.02.	2010.01.
510 0205	2005.02.	2010.01.
511 0205	2005.02.	2010.01.
512 0205	2005.02.	2010.01.
513 0205	2005.02.	2010.01.
514 0205	2005.02.	2010.01.
515 0205	2005.02.	2010.01.
516 0205	2005.02.	2010.01.
517 0205	2005.02.	2010.01.
518 0205	2005.02.	2010.01.
519 0205	2005.02.	2010.01.
520 0205	2005.02.	2010.01.
521 0205	2005.02.	2010.01.
522 0205	2005.02.	2010.01.
523 0205	2005.02.	2010.01.
524 0205	2005.02.	2010.01.
525 0205	2005.02.	2010.01.
526 0205	2005.02.	2010.01.
527 0205	2005.02.	2010.01.
528 0205	2005.02.	2010.01.
509 0205	2005.02.	2010.01.

OGYI eng.sz.: 7098/52/2005.

Clonazepam TC 2 mg tabletta 30x (OGYI-T: 8406/01) „Tarchomin Pharmaceutical Works Polfa”

Alaki hiba: A faltkartonon feltüntetett készítménynév betűinek színe teljesen egyforma a másik (gyengébb) hatóanyag tartalmú készítmény (Clonazepam TC 0,5 mg tabletta) betűinek a színével.

Érintett gy.sz.: 190105 **Gy.i.:** 2004.12. **Lj:** 2007.12.
OGYI eng.sz.: 10624/52/2005.

Colpo-Cleaner Jód pezsgőtabletta hüvelyöblítő oldat készítéséhez 10x (OGYI-T: 6107/01) „Dolhay Klinika”

Alaki hiba: Az OGYI 11097/41/05. számú határozatnak megfelelően a külső (faltkarton) csomagoláson és a belső (tubus) csomagoláson öntapadós címkével feltüntetésre került a készítmény meghosszabbított lejárat ideje: 2006.01.23, valamint a ragasztás engedély száma: 11097/41/05. A címkeszöveg az OGYI 15531/55/2003. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszöveg egy részének felel meg. A belső (tubus) csomagolás nem felel meg az OGYI 15531/55/2003. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: 0020703 **Gy.i.:** 2003.07.23 **Lj:** 2006.01.23.
OGYI eng.sz.: 12265/52/2005.

Cortef 10 mg tabletta 100x (OGYI-T: 9856/01) „Pfizer”

Alaki hiba: A csomagoláson feltüntetett eltartás: 20–25°C az elfogadott 25°C helyett. A gyógyszer faltkarton nélkül érkezett, az OGYI 26160/40/2004. számú kísérőiratot az üvegre ragasztották és gumizták. A címkeszöveg idegen nyelvű. A csomagoláson „Pharmacia & Upjohn” került feltüntetésre az elfogadott „Pfizer” helyett.

Érintett gy.sz.: 46MRK **Gy.i.:** 2004.12. **Lj:** 2007.12.
OGYI eng.sz.: 12262/52/2005.

C-Vitamin 500 mg rágótabletta 60x (OGYI-T: 4105/01) „Human Pharma”

Alaki hiba: A címkeszöveg és a mellékelt betegájékoztató még nem az OGYI 30403/55/2003. számúnak felel meg. A törzskönyvi szám per jelzés nélkül került feltüntetésre.

Érintett gy.sz.: 6210205 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj:** 2007.02.
OGYI eng.sz.: 9009/52/2005.

Dantrolen iv. injekció infúzióhoz 12 db porüveg + 12 db oldószerüveg (OGYI-T: 1570/01) „Procter & Gamble Pharmaceuticals”

Alaki hiba: A címkeszöveg idegen nyelvű.

Érintett gy.sz.: 398839 **Gy.i.:** 2004.07. **Lj:** 2007.07.
OGYI eng.sz.: 12146/52/2005.

Depo-Medrol 40 mg/ml injekció 1x1 ml (OGYI-T: 6384/01) „Pfizer”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám per jelzés nélküli. A mellékelt kísérőirat az OGYI 7791/41/1999. számú alkalmazási előírás az OGYI 22845/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 22845/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek. A faltkartonon még a „Pharmacia & Upjohn” logo szerepel az elfogadott „Pfizer” helyett.

Érintett gy.sz.: MD0002 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj:** 2010.01.
OGYI eng.sz.: 12019/52/2005.

Diclofenac AL 50 mg filmtabletta 100x (OGYI-T: 4365/03) „ALIUD”

Alaki hiba: A faltkartonon a törzskönyvi szám per jelzés nélküli.

Érintett gy.sz.: 31904 **Gy.i.:** 2003.02. **Lj:** 2006.02.
OGYI eng.sz.: 12270/52/2003.

Ebrantil iv. 25 mg injekció 5x5 ml (OGYI-T: 1544/01) „Altana Pharma”

Alaki hiba: A mellékelt betegájékoztató és a címkeszöveg még nem az OGYI 27539/55/2003. számon elfogadottnak felel meg. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-1544/01. A faltkartonon feltüntetett rendelkezés még a régi.

Érintett gy.sz.: 150691 **Gy.i.:** 2005.01. **Lj:** 2007.01.
OGYI eng.sz.: 10449/52/2005.

Epirubicin „Ebewe” 50 mg/25 ml injekció 1x25 ml (OGYI-T: 8244/01) „Ebewe Pharma”

Alaki hiba: A belső címkeszöveg nem felel meg az OGYI 3595/41/2002. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek. A belső csomagoláson öntapadós címkével feltüntetésre került az alábbi szöveg: A készítmény Magyarországon törzskönyvezett neve helyesen: Epirubicin „Ebewe” 50 mg/25 ml injekció. Ragasztás OGYI engedély száma: 12021/52/2005.

Érintett gy.sz.: 500873 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj:** 2007.01.
OGYI eng.sz.: 12104/52/2005.

Etoposide-TEVA 100 mg/5 ml tartósítószer mentes injekció infúzióhoz 1x5 ml (OGYI-T: 6350/01) „Teva Pharma”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 14343/55/2003, illetve OGYI 29025/41/2004. számú alkalmazási előírás és betegájékoztató. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 14343/55/2003, illetve OGYI 29025/41/2004. számon elfogadottnak. A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás a betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: 04K17ND **Gy.i.:** 2004.11. **Lj:** 2007.11.
OGYI eng.sz.: 9013/52/2005.

D

E

Fenistil 24 kapszula 20x (OGYI-T: 5309/02) „Novartis”

Alaki hiba: A gyártóhely Famar Italy az elfogadott Novartis Consumer Nyon Switzerland helyett. A mellékelt betegájékoztató szövege kissé eltér az OGYI 14474/41/2000. számon elfogadottól.

Érintett gy.sz.: 012 Gy.i: 2003.12. Lj: 2008.12.
OGYI eng.sz.: 10735/52/2005.

Ferrograd folic filtabletta 30x (OGYI-T: 4629/01) „Abbott”

Alaki hiba: A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 7336/41/97. számon elfogadott címkeszövegnek. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 11132/41/96. számon elfogadott betegájékoztató. A faltkartonon öntapadós címkével feltüntetésre került az alábbi szöveg. Figyelem! Helyes hatóanyag adat: 105 mg ferrum (325 mg ferrosulfuricum siccatum formájában), 0,35 mg acidum folicum. Ragasztás OGYI engedély száma: 5810/52/2005.

Érintett gy.sz.: 20641VA Gy.i: 2004.08. Lj: 2007.08.
OGYI eng.sz.: 14422/52/2005.

Fluorouracil-teva 500 mg/10 ml injekció 1x [üveg] (OGYI-T: 4273/01) „TEVA Pharma”

Alaki hiba: A készítmény címkeszövege még nem az OGYI 30801/55/2003. számon elfogadott címkeszövegnek felel meg. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 30801/55/2003. számon elfogadott alkalmazási előírás, betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: 04L09LA Gy.i: 2004.12. Lj: 2006.12.
OGYI eng.sz.: 9016/52/2005.

FSME-Immun Junior vakcina fecskendőben 1x (OGYI-T: 9519/01) „Baxter”

Alaki hiba: A címkeszöveg idegen nyelvű (cseh).

Érintett gy.sz.: 370104AAI Gy.i: 2004.01. Lj: 2006.01.
OGYI eng.sz.: 12354/52/2005.

Herpesin 5 % krém 5 g (OGYI-T: 7113/02) „Pliva-Lachema”

Alaki hiba: A címkeszöveg idegen nyelvű (angol/cseh). A feltüntetett készítmény név eltér az elfogadottól: az 5 % nem lett feltüntetve. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 28015/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: 401305B Gy.i: 2005.03. Lj: 2008.03.
OGYI eng.sz.: 10550/52/2005.

Hova filtabletta 20x (OGYI-T: 7097/01) „Gebro Pharma”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 486/41/2005. számon elfogadott betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: 112503 Gy.i: 2005.03. Lj: 2007.09.
OGYI eng.sz.: 12260/52/2005.

Humalac A műkönyv 10 ml (OGYI-T: 3877/01) „Human”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: Tsz: 3877. A mellékelt kísérőirat az OGYI 9530/40/92. számú betegájékoztató az OGYI 14322/55/2003. számon elfogadott helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 14322/55/2003. számúnak.

Érintett gy.sz.: 1740105 Gy.i: 2005.01. Lj: 2007.01.
1790205
OGYI eng.sz.: 6856/52/2005.

Humalac B műkönyv 10 ml (OGYI-T: 3878/01) „Human”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: Tsz: 3878. A mellékelt kísérőirat az OGYI 9530/40/92. számú az OGYI 14324/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 14324/55/2003. számon elfogadottnak.

Érintett gy.sz.: 1780205 Gy.i: 2005.02. Lj: 2007.02.
1790205 2005.02. 2007.02.

OGYI eng.sz.: 6857/52/2005.

Infusamin S 5 infúzió üvegpalackban 500 ml (OGYI-T: 3589/02) „TEVA”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás az OGYI 28462/55/2003. és OGYI 28955/41/2004. számú betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 28462/55/2003. és az OGYI 28955/41/2004. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 2771104 Gy.i: 2004.11. Lj: 2007.11.
OGYI eng.sz.: 10749/52/2005.

Klacid 500 mg filtabletta 20x (OGYI-T: 5801/02) „Abbott”

Alaki hiba: A törzskönyvi szám per jelzés nélküli. A mellékelt betegájékoztató és a címkeszöveg az OGYI 3481/41/98. számú az OGYI 18913/55/2002. számon elfogadott helyett.

Érintett gy.sz.: 25639TF09 Gy.i: 2005.01. Lj: 2010.01.
OGYI eng.sz.: 7178/52/2005.

Magne B₆ ivóoldat 10x10 ml (OGYI-T: 4354/01) „Sanofi Synthelabo”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám per jelzés nélküli: OGYI-T: 4354 a helyes OGYI-T: 4354/01 helyett. A mellékelt kísérőirat az OGYI 893/41/99. számon elfogadott betegájékoztató az OGYI 20693/41/2001. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A készítmény címkeszövege nem felel meg az OGYI 20693/41/2001. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: 1287 Gy.i: 2005.03. Lj: 2008.03.
OGYI eng.sz.: 10507/52/2005.

Medrol 4 mg tableta 30x (K-907/01) „Pfizer”

Alaki hiba: A betegájékoztatóban a tárolásra vonatkozó utasítás: „20–25°C között” szerepel az OGYI 1203/41/91. számú kísérőiratban elfogadott: „15–30°C között” helyett.

Érintett gy.sz.: MB0339 Gy.i: 2004.04. Lj: 2009.03.
OGYI eng.sz.: 12152/52/2005.

Meningococcal Polysaccharide vaccine A+C (Tsz: 60150) „Aventis Pasteur”

Alaki hiba: A készítmény csomagolása idegen nyelvű (nemzetközi) a magyar nyelvű címkeszöveg helyett.

Érintett gy.sz.: Y0407-6 Gy.i: 2004.05. Lj: 2007.04.
OGYI eng.sz.: 12365/52/2005.

Mercilon tableta 3x21 (OGYI-T: 4857/02) „Organon N.V.”

Alaki hiba: A címkeszöveg ábrát is tartalmaz.

Érintett gy.sz.: 368003-369244 Gy.i: 2004.11.17. Lj: 2007.11.
Faltkartonon: 368003
OGYI eng.sz.: 5828/52/2005.

P

Mercilon tabletta 1x21 (OGYI-T: 4857/01) „Organon N.V.”

Érintett gy.sz.: 368003-375697 Gy.i.: 2004.11.17. Lj: 2007.11.
Faltkartonon: 368003

Mercilon tabletta 3x21 (OGYI-T: 4857/02) „Organon N.V.”

Érintett gy.sz.: 368003-392072 Gy.i.: 2004.11.17. Lj: 2007.11.
Faltkartonon: 368003

Alaki hiba: A címkeszöveg ábrát is tartalmaz.

OGYI eng.sz.: 9012/52/2005.

Meromycin 25 ml oldat 1x (OGYI-T: 4349/01) „ratiopharm”

Alaki hiba: A mellékelt betegájékoztató az OGYI 6286/41/96. számú, mely az eddigiektől eltérően az alábbi két sort tartalmazza: Előállító: Merckle GmbH, Németország. Forgalmazó: ratiopharm Hungária Kft.

Érintett gy.sz.: F08719 Gy.i.: 2005.03. Lj: 2008.03.

OGYI eng.sz.: 10667/52/2005.

Mevacor 40 mg tabletta 28x (OGYI-T: 1512/01) „MSD”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 13837/41/2001. számú az OGYI 14042/41/2002. számon és az OGYI 24317/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: NA15710 Gy.i.: 2004.03. Lj: 2007.03.

OGYI eng.sz.: 6834/52/2005.

Mianserin Merck 30 mg tabletta 30x (OGYI-T: 6218/01) „Merck”

Alaki hiba: A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 17743/41/2001. számon elfogadottnak.

Érintett gy.sz.: 0020402 Gy.i.: 2002.04. Lj: 2006.04.

OGYI eng.sz.: 16270/52/2004.

N

Naaxia szemcsepp 10 ml (OGYI-T: 5027/01) „Novartis”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 30850/41/2003. számú az OGYI 30851/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 30851/55/2003. számú címkeszövegnek felel meg.

Érintett gy.sz.: 410862 Gy.i.: 2004.06. Lj: 2007.06.

OGYI eng.sz.: 10600/52/2005.

Neupogen 48 millió NE injekció előretöltött fecskendőben 5x (OGYI-T: 7395/01) „Amgen”

Alaki hiba: A címkeszöveg nem az OGYI 25964/55/2003. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: N1019AC01 Gy.i.: 2004.09. Lj: 2006.09.

OGYI eng.sz.: 12375/52/2005.

O

Orungal 100 mg kapszula 28x (OGYI-T: 2172/03) „Janssen-Cilag”

Alaki hiba: A mellékelt betegájékoztató és a címkeszöveg még nem az OGYI 15098/55/2003. számon elfogadottnak felel meg. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-2172/03.

Érintett gy.sz.: 5EB0S00 Gy.i.: 2005.05. Lj: 2008.04.

OGYI eng.sz.: 12371/52/2005.

R

Ospen 400 szirup 60 ml (OGYI-T: 4370/01) „Sandoz”

Alaki hiba: A feltüntetett lejárati idő 2 év a törzskönyvben elfogadott 3 év helyett.

Érintett gy.sz.: 133499 Gy.i.: 2005.02. Lj: 2007.02.

A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2007.02-ig.

OGYI eng.sz.: 5974/52/2005.

Pankreoflat draszté 50x (OGYI-T: 4218/02) „Solvay Pharma”

Alaki hiba: A készítmény csomagolása idegen nyelvű (német) az OGYI 17930/41/2003. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszöveg helyett. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 17930/41/2003. számon elfogadott magyar nyelvű betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: 27619 Gy.i.: 2005.03. Lj: 2007.02.

OGYI eng.sz.: 10770/52/2005.

Pentasa végbélkúp 28x (OGYI-T: 4799/01) „Ferring”

Alaki hiba: A címkeszöveg még nem felel meg az OGYI 651/41/2004. számon elfogadottnak. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 17807/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: PD 665S Gy.i.: 2005.04.05. Lj: 2008.04.

OGYI eng.sz.: 10783/52/2005.

Pimafucort kenőcs 15 g (OGYI-T: 00626/01) „Yamanouchi”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-626/01. A címkeszöveg több idegen nyelvű. A mellékelt kísérőirat az OGYI 358/41/97. számú betegájékoztató az OGYI 28115/55/03. számon elfogadott helyett.

Érintett gy.sz.: 04L19/05 Gy.i.: 2004.12. Lj: 2009.12.

OGYI eng.sz.: 12254/52/2004.

Polytar Liquid gyógyszer 1x150 ml (OGYI-T: 7849/01) „Stiefel”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 958/40/2001. számon elfogadott betegájékoztató az OGYI 28123/55/03. számon elfogadott helyett. A külső-belső címkeszöveg nem felel meg az OGYI 28123/55/03. számúnak. A faltkartonon öntapadós címkével feltüntetésre került az alábbi szöveg: Gy.sz.: 667C Gy.i.: 2003.09. Lejárati idő: 2006.09. OGYI engedélyszám: 10569/52/2005. A dobozban elhelyezésre került az alábbi figyelmeztető címke: Polytar Liquid gyógyszer OGYI-T: 7849/01 Helyes adatok. Gy.sz.: 667C Gy.i.: 2003.09. Lejárati idő: 2006.09. OGYI engedélyszám: 10569/52/2005.

Érintett gy.sz.: 667C Gy.i.: 2003.09. Lj: 2006.09.

OGYI eng.sz.: 12270/52/2005.

Prothromplex TOTAL TIM 4600 NE injekció 1x (OGYI-T: 4320/01) „Baxter”

Alaki hiba: A külső illetve belső (port tartalmazó injekciós üveg) csomagoláson öntapadós címkével feltüntetésre került az alábbi szöveg: A készítmény Magyarországon elfogadott neve: Prothromplex TOTAL TIM 4600 NE injekció OGYI-T: 4320/01. Ragasztás OGYI engedély száma: 2369/52/2005. A feltüntetett lejárati idő 33 hónap a törzskönyvben elfogadott 3 év helyett.

Érintett gy.sz.: 05CH2004J Gy.i.: 2004.10. Lj: 2007.07.

A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2007.07-ig.

OGYI eng.sz.: 7085/52/2005.

Renitec 10 mg tabletta 28x (OGYI-T: 1299/01) „MSD”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 10391/41/94. számú az OGYI 14303/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 14303/55/2003. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-1299.

Érintett gy.sz.: 246074 Gy.i.: 2004.11. Lj: 2007.05.

OGYI eng.sz.: 3320/52/2005.

Renitec 20 mg tabletta 28x (OGYI-T: 1300/01) „MSD”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 10391/41/94. számú az OGYI 14303/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 14303/55/2003. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: K-1300.

Érintett gy.sz.: 246340 **Gy.i.:** 2004.12. **Lj.:** 2007.06.
OGYI eng.sz.: 2317/52/2005.

Rennie Antacidum rágótabletta 24x (OGYI-T: 5036/02) „Bayer”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 20822/55/2003. számú az OGYI 55/41/2005. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg nem az OGYI 55/41/2005. számúnak felel meg. A feltüntetett forgalombahozatali engedély jogosultja még a régi: „Roche” az új „Bayer” helyett.

Érintett gy.sz.: L2J926 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj.:** 2010.02.
OGYI eng.sz.: 5935/52/2005.

Rivotril 1 mg injekció 5x (OGYI-T: 1360/01) „Roche”

Alaki hiba: A faltartonban elhelyezett kísérőirat az OGYI 6607/41/2003. számú az OGYI 12015/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A készítmény címkeszövege még nem az OGYI 12017/55/2003. számon elfogadott címkeszövegnek felel meg. A feltüntetett törzskönyvi szám a régi: K-1360/01, az elfogadott új OGYI-T: 1360/01 helyett.

Érintett gy.sz.: B1015/F0017 **Gy.i.:** 2003.11. **Lj.:** 2008.11.
OGYI eng.sz.: 949/52/2005.

Rheomacrodex 10 % infúzió [0,9 %-os NaCl oldatban] 10x500 ml (OGYI-T: 546/01) „Meda AB.”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 10592/41/96. számú az OGYI 31099/55/2003. számon elfogadott alkalmazási előírás és betegájékoztató helyett. A faltartonon a per jelzés helytelenül került feltüntetésre. A belső csomagoláson (üvegen) öntapadós címkével lett a törzskönyvi szám feltüntetve.

Érintett gy.sz.: 1202552 **Gy.i.:** 2005.05. **Lj.:** 2010.04.
OGYI eng.sz.: 12335/52/2005.

Rifazid 150 filmtabletta 100x (OGYI-T: 4555/01) „Pharmamed/PannonPharma”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás a betegájékoztató helyett. A külső-belső címkeszöveg kis eltéréssel felel meg az OGYI 10211/41/95. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: 807 01005 **Gy.i.:** 2005.01. **Lj.:** 2007.12.
OGYI eng.sz.: 10604/52/2005.

Ritalin 10 mg tabletta 30x (OGYI-T: 6954/01) „Novartis”

Alaki hiba: A címkeszöveg idegen nyelvű. A mellékelt kísérőirat még nem az OGYI 29334/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató.

Érintett gy.sz.: B 5019 **Gy.i.:** 2005.05. **Lj.:** 2007.04.
OGYI eng.sz.: 12370/52/2005.

Rocephin 2 g iv. injekció 1 porampulla (K-1187/01) „Roche”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 13745/41/99. számú alkalmazási előírás az OGYI 9150/41/2002. számon elfogadott helyett. A mellékelt kísérőirat alkalmazási

előírás a betegájékoztató helyett. A címkeszöveg kis mértékben eltér az OGYI 9150/41/2002. számon elfogadottól.

Érintett gy.sz.: B1563 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj.:** 2008.02.
OGYI eng.sz.: 14417/52/2005.

Rytmonorm 300 mg filmtabletta 100x (OGYI-T: 2007/02) „Abbott”

Alaki hiba: A feltüntetett törzskönyvi szám a régi: K-2007/02. A mellékelt kísérőirat az OGYI 18909-18910/55/2002. számú betegájékoztató az OGYI 27988/41/2004. számon elfogadott helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 27988/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: 243758D **Gy.i.:** 2004.10.11. **Lj.:** 2009.09.
OGYI eng.sz.: 14427/52/2005.

Salsol A infúzió üveg palackban 100 ml 1x (OGYI-T: 3514/01) „Teva”

Alaki hiba: A mellékelt betegájékoztató és a címkeszöveg még nem az OGYI 25039/41/2004. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 5690305 **Gy.i.:** 2005.03. **Lj.:** 2008.03.
OGYI eng.sz.: 8958/52/2005.

Salsol A infúzió üveg palackban 500 ml 1x (OGYI-T: 5881/01) „Human”

Alaki hiba: A mellékelt betegájékoztató és a címkeszöveg még nem az OGYI 25042/41/2004. számon elfogadottnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 4410205 **Gy.i.:** 2005.02. **Lj.:** 2008.02.
OGYI eng.sz.: 5910/52/2005.

Seroquel 100 mg tabletta 60x (OGYI-T: 5864/01) „Astra Zeneca”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 4512/40/2003. számú az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem felel meg az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: CM 625 **Gy.i.:** 2004.11. **Lj.:** 2007.11.
OGYI eng.sz.: 9106/52/2005.

Seroquel 200 mg tabletta 60x (OGYI-T: 5865/01) „Astra Zeneca”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 4512/40/2003. számú az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem felel meg az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: CL 301 **Gy.i.:** 2004.11. **Lj.:** 2007.11.
OGYI eng.sz.: 3522/52/2005.

Seroquel 300 mg tabletta 60x (OGYI-T: 8839/01) „Astra Zeneca”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 4512/40/2003. számú az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem felel meg az OGYI 18000/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: EK 01M3 **Gy.i.:** 2003.10. **Lj.:** 2006.10.
OGYI eng.sz.: 27597/52/2004.

Singulair Junior 5 mg rágótabletta 28x (OGYI-T: 6681/01) „MSD”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 20341/41/2002. számú az OGYI 15464/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem felel meg az OGYI 15464/41/2004. számon elfogadottnak.

Érintett gy.sz.: NA52730 Gy.i: 2004.09. Lj: 2006.09.
OGYI eng.sz.: 3316/52/2005.

Stoplip 40 mg tabletta 30x (OGYI-T: 8866/01) „Apotex”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 23498/41/2003. számon elfogadott betegájékoztató az OGYI 15205/41/2004. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A készítmény címkeszövege nem felel meg az OGYI 15205/41/2004. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegnek.

Érintett gy.sz.: 6746054 Gy.i: 2004.05. Lj: 2007.05.
OGYI eng.sz.: 7071/52/2005.

Strogen UNO kapszula 30x (OGYI-T: 5417/01) „Strathmann AG.”

Alaki hiba: A címkeszöveg kis eltéréssel felel meg az OGYI 18838/55/2002. számon elfogadottnak. A külső-belső címkeszövegen öntapadós címkével feltüntetésre került az alábbi szöveg: Lejárati idő: 2007.04.29. Ragsztás OGYI engedély száma: 10651/52/2005. A faltkartonon elhelyezésre került az alábbi szövegű öntapadós címke: A készítmény külső-belső csomagolásának szövege megváltozott (betegájékoztató, címkeszöveg). Ez a változás nem befolyásolja a készítmény minőségét és hatását. OGYI engedélyszám: 10651/52/2005.

Érintett gy.sz.: 405060U Gy.i: 2004.05.29. Lj: 2008.04.29.
Módosított lejárati idő: 2007.04.29.

A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2007.04.29-ig.
OGYI eng.sz.: 12049/52/2005.

Tetran szemkenőcs 5 g (OGYI-T: 3140/01) „Pharmafax”

Alaki hiba: A forgalombahozatali engedély jogosultja változott Pharmafax Kft-ről Wagner-Pharmafax Kft-re. A mellékelt kísérőirat és a címkeszöveg még nem az OGYI 18822/55/2001. számon elfogadottnak felel meg. A feltüntetett törzskönyvi szám még a régi: Tsz: 3140/01.

Érintett gy.sz.: 6360405 Gy.i: 2005.04. Lj: 2007.04.
OGYI eng.sz.: 10519/52/2005.

Theospirex injekció 5x10 ml (OGYI-T: 4245/01) „Novartis”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 5489/41/2001. számú alkalmazási előírás az OGYI 5873/41/2003. és OGYI 29394/55/2003. számon elfogadott betegájékoztató helyett. A címkeszöveg még nem az OGYI 29394/55/2003. számúnak felel meg.

Érintett gy.sz.: 077502 Gy.i: 2005.02. Lj: 2008.01.
OGYI eng.sz.: 12125/52/2005.

Tramadol-ratiopharm 50 injekció 5x1 ml (OGYI-T: 7726/01) „ratiopharm”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás a betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: E25594 Gy.i: 2004.08. Lj: 2009.08.
OGYI eng.sz.: 6917/52/2005.

Tramadol-ratiopharm 100 injekció 5x2 ml (OGYI-T: 7727/01) „ratiopharm”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat alkalmazási előírás a betegájékoztató helyett.

Érintett gy.sz.: E38997 Gy.i: 2004.12. Lj: 2007.12.
OGYI eng.sz.: 7000/52/2005.

Tramalgin kapszula 30x (OGYI-T: 6565/01) „Nycomed”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat az OGYI 13368/40/98. számú betegájékoztató az OGYI 14504/55/2003. számon elfogadott helyett. A címkeszöveg nem felel meg az OGYI 12434/41/04. számon elfogadottnak.

Érintett gy.sz.: 05B10 Gy.i: 2005.02. Lj: 2008.02.
OGYI eng.sz.: 9077/52/2005.

Valeriana draszté 30x (OGYI-T: 2955/02) „Teva Gyógyszergyár”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat szövegében feltüntetésre került engedély szám: OGYI 29352/55/2003, a helyes engedély szám: OGYI 28927/41/2004. helyett.

Érintett gy.sz.: 0311104 Gy.i: 2004.11. Lj: 2009.11.
OGYI eng.sz.: 7182/52/2005.

Valeriana draszté 50x (OGYI-T: 2955/01) „Teva Gyógyszergyár”

Alaki hiba: A mellékelt kísérőirat szövegében feltüntetésre került engedély szám: OGYI 29352/55/2003, a helyes engedély szám: OGYI 28927/41/2004. helyett.

Érintett gy.sz.: 0341104 Gy.i: 2004.11. Lj: 2009.11.
OGYI eng.sz.: 5955/52/2005.

Virolex 200 mg tabletta 20x (K-1428/01) „KRKA”

Alaki hiba: A külső-belső csomagoláson feltüntetésre került lejárati idő 3 év a törzskönyvben elfogadott 5 év helyett.

Érintett gy.sz.: B01558 Gy.i: 2003.05 Lj: 2006.05.
A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2006.05-ig.
OGYI eng.sz.: 1733/52/2004.

Vitamin B1 10 mg tabletta 20x (Tsz: 2364) „Aventis”

Alaki hiba: A címkeszöveg kis mértékben eltér az OGYI 3299/41/96. számon elfogadott magyar nyelvű címkeszövegtől. A feltüntetett lejárati idő 2 év a törzskönyvben elfogadott 5 év helyett.

Érintett gy.sz.: 003 01 04 Gy.i: 2004.01. Lj: 2006.01.
A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2006.01-ig.
OGYI eng.sz.: 3592/52/2005.

Vitamin E 30 mg olajos injekció 5x1 ml (OGYI-T: 2756/01) „Pharmamagist”

Alaki hiba: A külső-belső csomagoláson feltüntetett lejárati idő 4 év a törzskönyvben elfogadott 5 év helyett.

Érintett gy.sz.: 0020105 Gy.i: 2005.01. Lj: 2009.01.
A termék forgalomba hozható a feltüntetett lejárati ideig: 2009.01-ig.
OGYI eng.sz.: 3418/52/2005.

Voltaren Dolo filmtabletta 10x (OGYI-T: 8304/01) „Novartis”

Alaki hiba: A csomagolást a Pharma-Pack Kft végezte. A tableta gyártása a Forgalombahozatali engedélynek megfelelően: Barberában történt.

Érintett gy.sz.: 05019 Gy.i: 2003.02. Lj: 2006.02.
OGYI eng.sz.: 3205/52/2005.

222./ Vizsgálati számok közlése

Előadó:

Kissné Hegedűs Klára - Koltai Tiborné

Az alábbiakban közöljük az általunk eredeti csomagolásban forgalomba hozott gyógyszeranyagok vizsgálati számát:

<i>Cikk neve</i>	<i>Vizsg. szám</i>	<i>Charge sz.</i>	<i>Vizsg. eredmény</i>	<i>Lejárat i idő</i>
Acetonum	0506-633	F 45625848	Ph.Eur.5.	2010.04.30
Collodium	0506-637	E 42223676	OGYI-V-147-1987	2007.11.30.
Aethylium acetat	0506-635	F 35225816	Ph.Eur.5.	2010.04.30.
Cocainium chloratum	0506-1357	L 55041262	Ph.Eur.5.	2008.05.31.
Aether	0506-638	F 57525780	Ph.Eur.5.	2008.05.31.
Metanol	0506-636	807748	A.R.	2010.05.31.
Alcoholum isoproylicum	0506-634	F 49925807	Ph.Eur.5.	2010.05.31.

223./ Oleum lini lejárat i idő meghosszabbítás

Előadó: Pilisi Jánosné

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet hozzájárult az Oleum lini (Ph. Eur. 4.) lejárat i idő meghosszabbításához „Kizárólag külsőleg alkalmazható” felirattal.

Az olaj tiszta helyett opálos. Egyebekben megfelel a gyógyszerkönyv követelményeinek.

Érintett gyártási szám:	410293
Hungaropharma vizsgálat i szám:	05/0411-2362
Lejárat i idő:	2005. december 31.
OGYI engedély szám:	13165/37/2005.

Új készítmények Előadó: Baranya Dóra

224./ Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz forgalomba hozatala és ismertetése

A **Hungaropharma Rt.** megkezdi az

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x4 ml
EU/1/04/300/001

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x16 ml
EU/1/04/300/002

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	25 mg bevacizumab milliliterenként. 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml, illetve 400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.
Leírás:	Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna folyadék.
Csomagolás:	Egyszer használatos, butil gumidugóval lezárt injekciós üveg (I. típusú üveg), mely 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumban, melyből oldatos infúzió készíthető. Egyszer használatos, butil gumidugóval lezárt injekciós üveg (I. típusú üveg), mely 400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumban, melyből oldatos infúzió készíthető. Egy csomagolási egység 1 db 4 ml-es, illetve 1 db 16 ml-es injekciós üveget tartalmaz.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	2 év, fénytől védve, hűtőszekrényben (2–8°C). Nem fagyasztható!
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

Az árközlés a **2005. április 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

	1x4 ml	1x16 ml
SAP kódszám:	16484	16485
Régi kódszám:	M3632	M3633
Vámtarifika szám:	3004901902	
Beszerzési ár:	87.000,- Ft.	348.000,- Ft.
Fogy. ár:	96.810,- Ft.	384.563,- Ft.
Nagyker. ár:	91.350,- Ft.	365.400,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Alkalmazási előírás

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 25 mg bevacizumab milliliterenként. 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml, illetve 400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.
A bevacizumab rekombináns, humanizált, monoklonális antitest, melyet DNS technológiával, kínai hörcsög petefészek-sejtekben állítanak elő.
A segédanyagok felsorolását L. a 6.1 pontban.

3. Gyógyszerforma: Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna folyadék.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: Az Avastin (bevacizumab) metasztatikus colon vagy rectum karcinómás betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt, intravénás 5-fluorouracil/folinsavval, vagy intravénás 5-fluorouracil/folinsav/irinotekánnal kombinálva.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja: Az Avastin-t a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni. A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig folytatni. Az Avastin javasolt adagja 5 mg/tesztömeg kg, 14 naponta egyszer, intravénás infúzióban adva. Az adagot mellékhatások jelentkezése miatt nem ajánlott csökkenteni. Amennyiben indokolt, a kezelést be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni a 4.4 pontban leírtak szerint.

Az első adagot 90 perc alatt kell beadni intravénás infúzióban. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálta, a második infúziót már 60 perc alatt be lehet adni. Ha a 60 perc alatt beadott infúziót a beteg jól tolerálta, az összes többi infúziót 30 perc alatt be lehet adni.

Az első adagot a kemoterápia után kell beadni, az összes többi adagot a kemoterápia előtt és után is be lehet adni.

Intravénás lökés, vagy bolus formájában nem adható.

Az Avastin infúzió nem adható együtt, illetve nem keverhető glükóz oldattal (L. a 6.2 pontot).

Különleges betegcsoportok:

Gyermekek és serdülők: a hatásosságot és biztonságosságot gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták. Az Avastin alkalmazása gyermekek esetében nem javasolt, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (L. az 5.3 pontot).

Idős betegek: idős betegek esetében nem kell az adagot módosítani.

Vesekárosodás: a hatásosságot és biztonságosságot vesekárosodott betegek esetében nem vizsgálták.

Májkárosodás: a hatásosságot és biztonságosságot májkárosodott betegek esetében nem vizsgálták.

4.3 Ellenjavallatok:

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (L. a 4.6 pontot).
- Az Avastin ellenjavallt kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisok esetén (L. a 4.4 és a 4.8 pontokat).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Gastrointestinalis perforáció: (L. a 4.8 pontot).

A colon vagy rectum metasztatikus karcinómájában és intraabdominális, gyulladással járó folyamatban szenvedő betegeken fokozódhat a gastrointestinalis perforáció veszélye, ha Avastin-nal és kemoterápiával kezelik. Az ilyen betegek kezelése során ezért óvatosan kell eljárni. A kezelést véglegesen be kell fejezni, ha a betegben gastrointestinalis perforáció alakul ki.

Sebgyógyulási szövődmények: (L. a 4.8 pontot).

Az Avastin hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulási folyamatot. A terápiát egy nagy műtét után legalább 28 napig vagy a teljes sebgyógyulásig nem szabad elkezdni. Azoknál a betegeknél, akiknél a terápia során sebgyógyulási szövődmény alakult ki, a kezelést a seb teljes begyógyulásáig fel kell függeszteni. Elektív műtét esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Hipertenzió: (L. a 4.8 pontot).

Az Avastin-nal kezelt betegek esetében a hipertenzió incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hipertenzió incidenciája valószínűleg dóziszfüggő. Az Avastin hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hipertenziójuk volt a kezelés megkezdésekor. Az ilyen betegek esetében ezért óvatosan kell elkezdni a terápiát. A kezelés során általában ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

Súlyos, gyógyszeres kezelést igénylő hipertenzióban szenvedő betegek esetében ajánlatos az Avastin kezelést átmenetileg megszakítani, amíg nem sikerül a vérnyomást megfelelően beállítani. Ha a hipertenzió nem kontrollálható gyógyszeres kezeléssel, a terápiát véglegesen abba kell hagyni. Hipertenzív krízis esetén a kezelést véglegesen be kell fejezni.

Proteinuria: (L. a 4.8 pontot).

Avastin kezelés során a proteinuria kialakulásának szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve azok a betegek, akiknek az anamnézisében hipertenzió szerepel. Vannak arra utaló adatok, hogy az 1. fokozatú [US National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 2.0 változat] proteinuria összefüggésben lehet az adag nagyságával. Ajánlott a proteinuria tesztcsíkos módszerrel történő monitorozása a terápia megkezdése előtt és a kezelés folyamán. A kezelést abba kell hagyni, ha 4. fokozatú proteinuria alakul ki (nephrosis szindróma).

Artériás thromboembólia: (L. a 4.8 pontot).

Öt randomizált klinikai vizsgálatban az artériás thromboembóliás események, így a cerebrovascularis események (cerebrovascular accidents, CVA-k), az átmeneti ischaemiás rohamok (transient ischaemic attacks, TIA-k) és a myocardialis infarctusok (MI-k) incidenciája nagyobb arányú volt az Avastin-t és kemoterápiát kombinációban kapó betegek, mint a csak kemoterápiában részesülő betegek esetében.

Azoknál a betegeknél, akik anamnézisében artériás thromboembóliás események szerepeltek vagy 65 évnél idősebbek, nagyobb a kockázata annak, hogy a terápia során artériás thromboembóliás események alakuljanak ki. Ezeknél a betegeknél fokozott óvatossággal kell eljárni Avastin terápia során.

A kezelést véglegesen be kell fejezni azon betegek esetében, akiknél artériás thromboembóliás események alakulnak ki.

Vérzések: A központi idegrendszeri (CNS) vérzések veszélye Avastin-nal kezelt CNS metasztázisos betegeknél nem értékelhető teljes mértékben, mert ezek a betegek ki voltak zárva a klinikai vizsgálatokból. Ezért az Avastin ilyen betegeken nem alkalmazható (L. a 4.3 és a 4.8 pontokat).

A metasztatikus colon vagy rectum karcinómában szenvedő betegekben nagyobb valószínűséggel alakulhat ki tumorról összefüggő vérzés. Az Avastin kezelést véglegesen abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú vérzés alakul ki Avastin terápia során (L. a 4.8 pontot).

Nincsenek adatok az Avastin biztonságossági profiljával kapcsolatosan veleszületett haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében akik teljes dózisu antikoaguláns kezelést kaptak thromboembóliájuk kezelésére az Avastin terápia megkezdése előtt, mert az ilyen betegek ki voltak zárva a klinikai vizsgálatokból. Ezért az ilyen betegek esetében óvatosságra van szükség a terápia megkezdése előtt. Azoknál a betegeknél viszont, akiknél vénás thrombosis alakult ki a terápia során, úgy tűnt, hogy nem fordult elő nagyobb arányban súlyos vérzés, ha teljes dózisu warfarint és Avastin-t kaptak egyidejűleg.

Pangásos szívelégtelenség (Congestive Heart Failure CHF)/Cardiomyopathi: (L. a 4.8 pontot).

Lehetséges rizikó faktor lehet a CHF kifejlődése szempontjából az előzőleg kapott antraciklin kezelés és/vagy előzetes mellkasfal besugárzás. Az ezekkel a rizikó faktorokkal rendelkező betegek esetében óvatosan kell eljárni az Avastin kezelés megkezdése előtt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat más daganatellenes szerekkel célzottan nem végeztek. A meglévő adatok azonban azt mutatják, hogy a bevacizumab nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az 5-fluorouracil (5-FU), a karboplatin, a paklitaxel és a doxorubicin farmakokinetikáját.

Egy vizsgálatban az irinotekán koncentrációk hasonlóak voltak olyan betegeknél mérve, akik irinotekán/5-FU/folinsav (IFL) terápiát kaptak önmagában vagy bevacizumabbal kombinálva. Az SN38 koncentrációját, mely az irinotekán aktív metabolitja, vizsgálták a betegek egy alcsoportjánál (kb. 30 beteg kezelési csoportonként). Az SN38 koncentrációja átlagosan 33 %-kal volt magasabb azoknál a betegeknél, akik az IFL kezelést bevacizumabbal kombinálva kapták, mint az önmagában IFL-lel kezelt betegek esetében. A betegek nagy variabilitása és a korlátozott számú minta miatt nem állapítható meg biztonsággal, hogy a megfigyelt SN38-szint emelkedést a bevacizumab váltotta-e ki. Kissé növekedett a hasmenés és leukopenia (az irinotekán ismert mellékhatásai) előfordulása, és többször volt szükség az irinotekán adagjának csökkentésére az IFL + bevacizumabbal kezelt betegeknél.

Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos hasmenés, leukopenia vagy neutropenia alakul ki bevacizumab és irinotekán kombinációs kezelés esetén, az irinotekán adagját módosítani kell az irinotekánt tartalmazó készítmény alkalmazási előírásában található utasítás szerint.

4.6 Terhesség és szoptatás:

Terhesség: Az Avastin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást, köztük fejlődési rendellenességet mutattak (L. az 5.3 pontot). Ismert, hogy az IgG átjut a placentán, ezért feltételezhető, hogy az Avastin gátolja az angiogenezist a magzatban. Az Avastin nem adható terhes nőknek. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a terápia során és még legalább 6 hónapig az utolsó adag Avastin után.

Szoptatás: Nem ismert, hogy a bevacizumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Minthogy az anyai IgG átjut az anyatejbe és a bevacizumab károsan befolyásolhatja a magzat növekedését és fejlődését (L. az 5.3 pontot), a szoptatást a terápia alatt abba kell hagyni és az utolsó Avastin adag beadása után még legalább hat hónapig nem szabad szoptatni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal nincs bizonyíték arra, hogy az Avastin növelné azokat a mellékhatásokat, melyek károsíthatják a gépjárművezetéshez és gépek működtetéséhez szükséges képességeket, vagy károsítanák a szellemi képességeket.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: Az Avastin biztonságossági profilját 1132 beteg adatainak alapján állapították meg, akik metasztatikus colon vagy rectum karcinómában, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdő-, metasztatikus emlő- vagy hormon-rezisztens prostatarékban szenvedtek, és a klinikai vizsgálatokban Avastin terápiát kaptak vagy önmagában vagy kemoterápiával kombinálva.

A **legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:**

- gastrointestinalis perforáció (L. a 4.4 pontot),
- vérzés (L. a 4.4 pontot),
- artériás thromboembólia (L. a 4.4 pontot).

Az összes klinikai vizsgálatot tekintetbe véve a leggyakoribb mellékhatások a csak Avastin-nal vagy Avastin + kemoterápiával kezelt betegek esetében a következők voltak: asthenia, hasmenés, hányinger és fájdalom NOS (Not Otherwise Specified, másképpen nem részletezett).

A klinikai biztonságossági adatok analízise szerint a hipertenzió és a proteinuria előfordulása az Avastin terápia során valószínűleg dóziszfüggő.

Egy fázis III. randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban, metasztatikus colon vagy rectum karcinómás betegek közül (AVF2107g vizsgálat) 396 beteg IFL + placebo (1. csoport), 392 beteg IFL + Avastin (2. csoport) és 109 beteg 5-fluorouracil/folinsav (5-FU/FA) + Avastin (3. csoport) kezelést kapott. Egy fázis II. randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban (AVF2192g vizsgálat) az Avastin biztonságosságát 204 olyan metasztatikus colon vagy rectum karcinómás betegen vizsgálták, akik nem voltak optimális jelöltek az elsővonalbeli irinotekán kezelésre. Ezek közül 104 beteget kezeltek 5-FU/FA + placebóval (1. csoport) és 100 beteget 5-FU/FA + Avastin-nal (2. csoport). E két vizsgálatnak a biztonságosság szempontjából való áttekintését mutatja az 1. táblázat.

1. táblázat:

Az A VF2107g és A VF2192g vizsgálatok áttekintése biztonságossági szempontból

	AVF2107g		AVF2192g	
	IFL + placebo n=396	IFL + Avastin n=392	5-FU/FA + placebo n=104	5-FU/FA + Avastin n=100
Halál 60 napon belül a randomizáció után	4,9 %	3,0 %	13,5 %	5,0 %
A biztonságosság megfigyelésének medián időtartama (hét)	28	40	23	31
Halálhoz vezető súlyos nemkívánatos események	2,8 %	2,6 %	6,7 %	4,0 %
A vizsgált gyógyszerrel való kezelés befejezéséhez vezető nemkívánatos események	7,1 %	8,4 %	11,5 %	10,0 %

Az adatok nincsenek a kezeléseket különböző időtartamához igazítva.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma fázis III. és fázis II. vizsgálataiban (AVF2107 g, AVF2192g) észlelt 3. fokozatú és 4. fokozatú mellékhatások (tekintet nélkül az oki összefüggésre), melyek az Avastin-nal kezelt betegek ≥ 10 %-ánál és ≥ 1 % - < 10 %-ánál fordultak elő a kontroll csoporttal összehasonlítva, a 2. táblázatban található.

2. táblázat:

Avastin-nal kezelt betegek ≥ 10 %-ánál, illetve ≥ 1 % - < 10 %-ánál előfordult 3. és 4. fokozatú mellékhatások (tekintet nélkül az oki összefüggésekre, és amelyek incidenciája ≥ 2 %-kal magasabb a kontroll csoporthoz képest) az AVF2107g és AVF2192g vizsgálatokban

Mellékhatások gyakorisága Szervrendszer	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA + Avastin
≥ 10 % Szívbetegségek		Hipertenzió
≥ 1 % és < 10 % Szívbetegségek	Hipertenzió	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Leukopenia	
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Fájdalom	Asthenia Fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek	Hasmenés Hasi fájdalom	
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis Abscessus
Idegrendszeri betegségek		Agyi ischaemia Syncope
Errendszeri betegségek	Mélyvénás thrombosis Thromboembolia (artériás)*	Thromboembolia (artériás)*

**Összesített artériás thromboemboliás események, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, myocardialis infarctust, átmeneti ischaemiás rohamot és más artériás thromboemboliás eseményeket. Az adatok nincsenek a kezeléseket különböző időtartamához igazítva.*

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma fázis III. és fázis II. vizsgálataiban (AVF2107 g, AVF2192g) észlelt különböző fokozatú mellékhatások (tekintet nélkül az oki összefüggésre), melyek az Avastin-nal kezelt betegek ≥ 10 %-ánál, és ≥ 1 % - < 10 %-ánál fordultak elő a kontroll csoporttal összehasonlítva, a 3. táblázatban található.

3. táblázat:

Avastin-nal kezelt betegek ≥ 10 %-ánál, illetve ≥ 1 % - < 10 %-ánál előfordult különböző fokozatú mellékhatások (tekintet nélkül az oki összefüggésekre, és amelyek incidenciája ≥ 10 %-kal magasabb a kontroll csoporthoz képest) az AVF2107g és AVF2192g vizsgálatokban

Mellékhatások gyakorisága Szervrendszer	AVF2107g IFL + Avastin	AVF2192g 5-FU/FA + Avastin
≥ 10 % Szívbetegségek	Hipertenzió	Hipertenzió
Emésztőrendszeri betegségek	Végbél vérzés Stomatitis Székrekedés	Stomatitis
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Fájdalom	Asthenia Fájdalom Pyrexia
Anyagcsere és táplálkozási betegségek	Anorexia	
≥ 1 % és < 10 % Szembetegségek	Szembetegségek	
Idegrendszeri betegségek	Ízérzés zavara	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	Orrvérzés Dyspnoe Rhinitis	
A bőr és a bőralatti szövetek betegségei	Dermatitis exfoliativa Bőr elszíneződés Bőrszárazság	

Az adatok nincsenek a kezeléseket különböző időtartamához igazítva.

Az Avastin-nal kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat észlelték, melyek valószínűleg kapcsolatosak lehetnek az Avastin terápiával.

Gastrointestinalis perforáció (L. a 4.4 pontot): Avastin-nal kezelt, metasztatikus colon vagy rectum karcinómában szenvedő betegek esetében súlyos gastrointestinalis perforációk fordultak elő.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinómában szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban az Avastin-nal kezelt betegek 1,4 % – 2,0 %-ában fordult elő gastrointestinalis perforáció. Ezek közül 0,4 % – 1 % volt halálos kimenetelű. Ezen események megjelenési formája és súlyossága különböző volt, a natív hasi röntgenen látható szabad levegőtől kezdve, amely kezelés nélkül rendeződött, a végzetes kimenetelű, hasi abscessussal társuló colon perforációjáig változott.

Ezen esetek közös jellemzője volt a hasüregi gyulladás, mely vagy gyomorfekély, tumor nekrozis, diverticulitis, vagy kemoterápia által okozott colitis következtében lépett fel.

Sebgyógyulás (L. a 4.4 pontot): Minthogy az Avastin hátrányosan befolyásolhatja a seb gyógyulást, azokat a betegeket, akiknek 28 napon belül nagy műtétjük volt, kizárták a metasztatikus colon vagy rectum karcinómás betegeken végzett klinikai vizsgálatokból. A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban résztvevő betegek közül azok, akik a kezelés megkezdése előtt 28–60 nappal a tumor miatt operáción estek át, a postoperatív vérzést és sebgyógyulási szövődményeket tekintve nem voltak nagyobb kockázatnak kitéve, mint a kontroll csoport. Az Avastin-nal kezelt és a kezelés alatt nagyobb műtéten átesett betegek 10 % – 20 %-ánál figyeltek meg nemkívánatos eseményként postoperatív vérzést vagy sebgyógyulási szövődményt.

Hipertenzió (L. a 4.4 pontot): Az Avastin-nal kezelt betegeknél a hipertenzió incidenciájának növekedését figyelték meg. A hipertenziót általában orális vérnyomáscsökkentőkkel kezelték, pl. angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal, diuretikumokkal és kalciumcsatorna blokkolókkal. Emiatt ritkán került sor a kezelés megszakítására (az összes Avastin-nal kezelt beteg 0,7 %-a) vagy hospitalizációra és egy esetben lépett fel hipertenzív encephalopathia (0,1 %). Az Avastin kezelés miatt fellépő hipertenzió veszélye nem állt összefüggésben a beteg terápia kezdetén mért kiindulási értékeivel, az alapbetegséggel vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiával.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban különböző fokozatú hipertenzió az Avastin-nal kezelt betegek 22,4 % – 32,0 %-ában fordult elő. 3. fokozatú hipertenzió (orális antihipertenzív terápiát igénylő) az Avastin-nal kezelt betegek 11,0 % – 16,0 %-ában fordult elő.

Hipertenzív krízis (4. fokozat) nem fordult elő. A kezelés 24. hetében a kiindulási értékhez viszonyított vérnyomás változás átlagosan +4,1 – +5,4 Hgmm volt a diasztolés és +5,5 – +8,4 Hgmm a szisztolés nyomást tekintve a kezelésben részesülő betegeken.

Proteinuria (L. a 4.4 pontot): Proteinuriát, mint mellékhatást az összes Avastin-nal kezelt beteg 23,3 %-ánál észleltek. Ennek súlyossága a klinikailag tünetmentes, átmeneti, nyomokban észlelhető proteinuriától a nephrosis szindrómáig terjedt, túlnyomó többségük 1. fokozatú proteinuria volt. A klinikai vizsgálatok során észlelt proteinuria nem járt együtt kóros veseműködéssel és ritkán volt szükség a terápia végleges befejezésére.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban az Avastin-nal kezelt betegek 21,7 % – 38,0 %-ánál észleltek mellékhatásként proteinuriát. 4. fokozatú proteinuriát nem közöltek. **Vérzés** (L. a 4.4 pontot): Összesítve, az összes Avastin-nal kezelt beteg 4,0 %-ánál fordult elő NCI-CTC 3. és 4. fokozatú vérzés. A

metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban során nem volt szignifikáns különbség a 3. és 4. fokozatú vérzések incidenciájában az Avastin-nal kezelt betegek (3,1 % – 5,1 %) és a kontroll csoport között (2,5 % – 2,9 %).

A klinikai vizsgálatokban észlelt vérzések elsősorban tumorról kapcsolatos vérzések (L. alább) és kisméretű mucocutan vérzések voltak. **Tumorról kapcsolatos vérzés** a fázis I. és a fázis II. vizsgálatokban fordult elő. Avastin-nal kezelt nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek 9 %-ánál fordult elő súlyos vérzés (6 % volt halálos kimenetelű). A vérzések nagyfokú vagy masszív haemoptysis formájában, hirtelen léptek fel azon betegek körében, akiknek daganata vagy squamosus sejt szövettani képét mutatta és/vagy a mellkas központi részén, a nagy véredek szoros közelségében helyezkedett el. Egyes esetekben a vérzést a tumor kavitéciója és/vagy nekrozisa előzte meg.

Tumorról kapcsolatos vérzést ritkán más típusú és elhelyezkedésű tumorok esetén is megfigyeltek, beleértve a központi idegrendszerben (CNS) fellépő vérzést egy olyan hepatomás, okkult CNS metasztázisos (L. a 4.3 pontot) betegnél, akinél egy nekrotikus comb szarkómából folyamatos vérszivárgást is észleltek.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban tumorról kapcsolatos vérzéseket figyeltek meg az Avastin-nal kezelt betegek 1 % – 3 %-ánál. A terápia Avastin-nal történő kiegészítése nem növelte szignifikánsan a 3. vagy 4. fokozatú vérzések incidenciáját és súlyosságát.

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve **mucocutan vérzés** az Avastin-nal kezelt betegek 20 % – 40 %-ánál fordult elő. Ezek közül a leggyakrabban előforduló vérzés a NCI-CTC 1. fokozatú orrvérzés volt, mely 5 percnél rövidebb ideg tartott, orvosi beavatkozás nélkül megszűnt és nem volt szükség semmiféle kezelésváltásra. A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban orrvérzés az Avastin-nal kezelt betegek 22,0 % – 34,3 %-án fordult elő. Előfordultak kevésbé gyakori, más helyen fellépő, kisméretű mucocutan vérzések is, pl. gingiva vérzés és vaginális vérzés.

Thromboembólia (L. a 4.4 pontot): A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban a thromboembóliás események összesített incidenciája hasonló volt az Avastin-nal kezelt betegeknél (18,0 % – 19,4 %) és a kontroll csoportnál (16,2 % – 18,3 %).

Artériás thromboembólia: A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban az artériás thromboembóliás események, köztük a CVA-k, MI-k, TIA-k és más artériás thromboembóliás események incidenciája magasabb volt az Avastin-nal kezelt csoportban (3,3 % – 10,0 %), mint a kontroll csoportban (1,3 % – 4,8 %). Öt randomizált vizsgálatban, melyek között a metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálatai is szerepeltek (n=1745), artériás thromboembóliás események – beleértve a CVA-t, MI-t, TIA-t és más artériás thromboembóliás eseményeket is – az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban a betegek 4,5 %-ánál (45/1004) fordultak elő, míg a csak kemoterápiával kezelt csoportban a betegek 2,0 %-ánál (15/741) észleltek ezeket. Az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban az artériás thromboembóliás események a betegek 0,8 %-ánál (8/1004) halálos kimenetelűek voltak. A csak kemoterápiában részesülő betegeknél az artériás thromboembóliás események a betegek 0,4 %-ánál (3/741) voltak halálos kimenetelűek. CVA-k (beleértve a TIA-t is) az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban a betegek 2,2 %-ánál, a csak kemoterápiával kezelt csoportban pedig a betegek 0,5 %-ánál fordultak elő. MI az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban a betegek 1,9 %-ánál, a csak kemoterápiával kezelt csoportban pedig a betegek 1,1 %-ánál fordultak elő.

Vénás thromboembolia: A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma klinikai vizsgálataiban vénás thromboemboliás események – beleértve a mélyvénás trombózist, tüdőembóliát és thrombophlebitist – az Avastin-nal kezelt betegek 9,0 % – 16,6 %-ánál fordultak elő, míg ez az arány a kontroll csoportban 13,5 %–15,2 % volt. Azt nem lehetett meghatározni, hogy ezek az események a beteg daganatos alapbetegségének, a citotoxikus kemoterápiának, az Avastin kezelésnek vagy más rizikó faktornak voltak-e a következményei.

Pangásos szívelégtelenség (Congestive Heart Failure, CHF)/Cardiomyopathia: A metasztatikus emlőrák fázis III. kontrollos klinikai vizsgálatában az Avastin-nal kezelt betegek 3 %-ánál, míg a kontroll csoportban a betegek 1 %-ánál fordult elő CHF/cardiomyopathia. A tünetek súlyossága különböző volt, és a balkamra ejekciós frakciójának tünetmentes csökkenésétől a kórházi kezelést igénylő, szimp-tómás CHF-ig terjedt. Az összes Avastin-nal kezelt beteg előzőleg antraciklin kezelést kapott (doxorubicin kumulatív dózistartomány 240–360 mg/m²). Sok beteg ezek közül sugárkezelést is kapott előtte, melynek során a bal mellkasfalat kezelték. Megfelelő orvosi kezelés után a betegek többségénél a tünetek és/vagy a balkamrai működés javult.

Nincs adat olyan betegekkel kapcsolatosan, akiknek már a terápia megkezdésekor pangásos szívelégtelenségük volt (NYHA II-IV), mivel az ilyen betegeket nem vonták be a vizsgálatokba. A metasztatikus colon vagy rectum karcinómás betegek esetében nem nőtt a CHF incidenciája Avastin kezelés során.

Idős betegek: Öt randomizált klinikai vizsgálat adatai azt mutatták, hogy 65 évesnél magasabb korban nő az artériás thromboemboliás történések kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovascularis eseményeket (CVA-k), az átmeneti ischaemiás rohamokat (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k) is, ha a betegek Avastin kezelést kapnak (L. a 4.4 és 4.8 pontot a *Thromboembolia* címszó alatt). A 65 éves, vagy ennél fiatalabb, Avastin-nal kezelt betegekhez képest a készítménnyel kapcsolatos mellékhatások incidenciája, (pl. gastrointestinalis perforáció, sebgyógyulási szövődmények, hipertenzió, proteinuria, vérzés és pangásos szívelégtelenség/cardiomyopathia) nem emelkedett azoknál a 65 évesnél idősebb betegeknél, akik a colon vagy rectum metasztatikus karcinómája miatt kaptak Avastin-t.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma fázis III. klinikai vizsgálatában (AVF2107g) 392 Avastin kezelést kapó beteg közül 114 volt 65 évesnél idősebb. A 65 és annál fiatalabb betegekhez viszonyítva csak 3. és 4. fokozatú leukopenia fordult elő ≥ 5 %-os gyakorisággal a 65 évesnél idősebb betegeknél.

A metasztatikus colon vagy rectum karcinóma fázis II. klinikai vizsgálatában (AVF2192g) az Avastin-nal kezelt betegek többsége idősebb volt 65 évesnél (83 %). Az Avastin összesített biztonságossági profilja ebben a vizsgálatban hasonló volt az AVF2107g vizsgálatban megfigyelt összesített biztonságossági profilhoz.

Laboratóriumi eltérések: Az Avastin csökkent neutrophil számot, csökkent fehérvérsejt-számot és a vizeletben fehérejt ürítést okozhat. A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú laboratóriumi eltérés a csökkent neutrophilszám és csökkent fehérvérsejtszám volt, melyet Avastin-nal kezelt betegeknél észleltek a klinikai vizsgálatok során. A 3. és 4. fokozatú laboratóriumi eltérések, melyek ≥ 5 %-ban fordultak elő a vizsgálatok során az Avastin és kemoterápia kombinációjával vagy Avastin-nal önmagában kezelt betegeknél, a következők voltak: csökkent neutrophilszám, csökkent fehérvérsejtszám, fehérje a vizeletben, csökkent vér-káliumszint, csökkent vér-foszfor szint, emelkedett vércukorszint és emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben.

A csökkent neutrophilszám és csökkent fehérvérsejtszám maga-

sabb incidenciája az IFL + Avastin csoportban valószínűleg az irinotekán aktív metabolitja, az SN38 magasabb koncentrációjának a következménye (L. a 4.5 pontot).

4.9 Túladagolás: A legnagyobb humán adag, melyet vizsgáltak (20 mg/testtömeg kg intravénásan) súlyos migrént váltott ki több betegnél.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok: ATC kód: L01X C07

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitest.

Hatásmechanizmus: A bevacizumab kötődik a vascularis endothelialis növekedési faktorhoz (VEGF, vascular endothelial growth factor) és ezáltal gátolja a VEGF kötődését receptoraihoz, az Flt-1-hez (VEGFR-1) és a KDR-hez (VEGFR-2) az endothelialis sejtek felszínén. A VEGF biológiai aktivitásának semlegesítése csökkenti a tumor vascularizációját, ezáltal gátolja a tumor növekedését.

Farmakodinámiás hatások: A bevacizumabot, vagy ennek eredeti egér-antitestjét adva rák xenotranszplantátum modellekhez mezeten egéren, kiterjedt tumorelles hatást észleltek a humán tumorokon, beleértve a colon, az emlő, a pancreas és a prostata tumorokat. A metasztázis progressziója megállt és csökkent a microvascularis permeabilitás.

Klinikai hatásosság: Az ajánlott adagolás (5 mg/testtömeg kg, 2 hetente) biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus colon vagy rectum karcinómában vizsgálták, három randomizált, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, fluoropirimidin alapú, elsővonalbeli kemoterápiával kombinálva. Az Avastin-t két különböző kemoterápiás kezeléssel kombinálták:

- **AVF2107g:** ciklusonként hetente irinotekán/bolus 5-fluorouracil/folinsav (IFL) kezelés összesen 4 hétig 6-hetes ciklusokban, (Saltz kezelési séma).
- **AVF0780g:** Ciklusonként kombinációban bolus 5-fluorouracil/folinsav (5-FU/FA), melyet összesen 6 hétig adtak 8-hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési séma).
- **AVF2192g:** ciklusonként kombinációban bolus 5-FU/FA összesen 6 hétig 8 hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési séma) olyan betegeken, akik nem voltak optimális jelöltek az elsővonalbeli irinotekán kezelésre.

Az Avastin-t 5 mg/testtömeg kg adagban, 2 hetente adták mindhárom vizsgálatban, és mindhárom vizsgálatba olyan betegeket vettek be, akiknek metasztatikus colon vagy rectum karcinómáját előzőleg nem kezelték.

Avastin IFL-kemoterápiával kombinálva, a metasztatikus colon vagy rectum karcinóma elsővonalbeli kezelésére (AVF2107g): Ez egy fázis III. randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin és IFL kombinációját értékelték a metasztatikus colon vagy rectum karcinóma elsővonalbeli kezelésében. Nyolcszáztizenhárom beteg kapott random módon vagy IFL + placebo kezelést (1. csoport) vagy IFL + Avastin (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport) kezelést (L. 4. táblázat). Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + Avastin (3. csoport) kezelést kapott. A 3. csoportba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abba hagyták, amikor az Avastin + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult.

Az összes kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6 %-ának volt 0 az ECOG (European Cooperative Group) teljesítmény státusa, 43 %-ának (1 és 0,4 %-ának 2. 15,5 % kapott előzetesen radioterápiát és 28,4 % kemoterápiát.

4. táblázat:

Az AVF2107g vizsgálatban alkalmazott kezelési protokollok.

	Kezelés	Kezdő adag	Kezelési séma
1. csoport	Irinotekán 5-fluorouracil Folinsav	125 mg/m ² iv. 500 mg/m ² iv. 20 mg/m ² iv.	Hetente egyszer adva 4 hétig, 6 hetenként
	Placebo	iv.	2 hetente
2. csoport	Irinotekán 5-fluorouracil Folinsav	125 mg/m ² iv. 500 mg/m ² iv. 20 mg/m ² iv.	Hetente egyszer adva 4 hétig, 6 hetenként
	Avastin	5 mg/ttkg iv.	2 hetente
3. csoport	5-fluorouracil Folinsav	500 mg/m ² iv. 500 mg/m ² iv.	Hetente egyszer adva 6 hétig, 8 hetenként
	Avastin	5 mg/ttkg iv.	2 hetente

*5-fluorouracil: iv. bolus injekció közvetlenül a folinsav után.
Folinsav: iv. bolus injekció (1–2 perc alatt) közvetlenül az irinotekán adag után.*

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági paraméter a túlélés időtartama volt. Az IFL kiegészítése Avastin-nal statisztikailag szignifikánsan növelte az össztúlélést (L. 5. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet az össztúléléssel értékelték, megfigyelték mindegyik, előre meghatározott jellemzőkkel rendelkező beteg alcsoportban, beleértve a kort, nemet, teljesítmény státust, a primer tumor helyét, az érintett szervek számát és a metasztatikus betegség időtartamát. Az Avastin-nal kombinált IFL-kemoterápia hatásosságra vonatkozó eredményeit az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat:

Az AVF2107g vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. csoport <i>IFL + placebo</i>	2. csoport <i>IFL + Avastin^a</i>
A betegek száma	411	402
Össztúlélés		
Medián idő (hónap)	15,6	20,3
95 % konfidencia intervallum	14,29–16,99	18,46–24,18
Kockázati arány ^b		0,660
p-érték		0,00004
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	6,2	10,6
Kockázati arány		0,54
p-érték		<0,0001
Ossz válaszarány		
Arány (%)	34,8	44,8
95 % CI	30,2–39,6	39,9–49,8
p-érték		0,0036
A válasz időtartama		
Medián idő (hónap)	7,1	10,4
25–75 percentil (hónap)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a5 mg/ttkg 2 hetente

^ba kontroll csoporthoz viszonyítva

A 3. csoportba (5-FU/FA + Avastin) randomizált 110 beteg esetében a medián össztúlélés 18,3 hónap, a medián progressziómentes túlélés 8,8 hónap, az összválaszárány 39 % és a válasz medián időtartama 8,5 hónap volt.

Avastin és 5-FU/FA kemoterápia kombinációja colon vagy rectum metasztatikus karcinómájának elsővonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek az elsővonalbeli irinotekán kezelésre (AVF2192g): Ez egy fázis II. randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin hatásosságát és biztonságosságát értékelték 5-FU/FA-val kombinálva, mint elsővonalbeli kezelést, olyan metasztatikus colorectalis daganatos betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek elsővonalbeli irinotekán kezelésre. A vizsgálatba csak olyan betegeket vontak be, akik érzékenyebbek voltak az irinotekán toxicitására (≥65 éves kor, előzőleg kapott medencei vagy hasi sugárkezelés), vagy akiknél várhatóan kevésbé lett volna hatásos az irinotekán kezelés (teljesítmény státus ≥1, kiindulási albuminszint <3,5 g/dl). Százöt beteget randomizáltak az 5-FU/FA + placebo csoportba és 104 beteget az 5-FU/FA + Avastin (5 mg/ttkg 2 hetente) csoportba. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagéletkor 71 év volt; az ECOG teljesítmény státus a betegek 28,2 %-ánál 0 volt, 65,1 %-ánál 1 és 6,7 %-ánál 2. Az 5-FU/FA terápiát Avastin-nal (5 mg/ttkg 2 hetente) kiegészítve nőtt az objektív válaszarány, szignifikánsan megnyúlt a progressziómentes túlélési idő és a túlélés hosszabbodásának tendenciája volt megfigyelhető a csak 5-FU/FA kemoterápiához hasonlítva (L. 6. táblázat). Ezek a hatásossági adatok egybehangzóak az AVF2107g és az AVF0780g vizsgálatok adataival.

Avastin és 5-FU/FA kemoterápia kombinációja a colon vagy a rectum metasztatikus karcinómájának elsővonalbeli kezelésére (AVF0780g): Ez egy fázis II. randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin és 5-FU/FA kombinációt vizsgálták, mint a metasztatikus colorectalis karcinóma elsővonalbeli kezelését. A medián életkor 64 év volt. A betegek 19 %-a kapott előzetesen kemoterápiát és 14 % radioterápiát. Hetvenegy beteget randomizáltak kezeltek vagy bolus 5-FU/FA-val, vagy 5-FU/FA + Avastin-nal (5 mg/ttkg 2 hetente). Egy harmadik, 33 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + Avastin (10 mg/ttkg 2 hetente) kezelést kapott. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték. A vizsgálat elsődleges végpontja az objektív válaszarány és a progressziómentes túlélés volt. A 2 hetente 5 mg/ttkg Avastin hozzáadása az 5-FU/FA kezeléshez nagyobb objektív válaszarányt, hosszabb progressziómentes túlélést és a túlélés hosszabbodásának tendenciáját eredményezte a csak 5-FU/FA kemoterápiához viszonyítva (L. 6. táblázat). Ezek a hatásossági adatok összhangban vannak az AVF2107g vizsgálat eredményeivel.

Az AVF0780g és AVF2192g vizsgálatokban az Avastin és 5-FU/FA kemoterápia kombinációjának hatásossági eredményeit mutatja a 6. táblázat.

6. táblázat:

Az AVF0780g és AVF2192g vizsgálat hatásossági eredményei

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA+ Avastin ^a	5-FU/FA+ Avastin ^b	5-FU/FA+ placebo	5-FU/FA+ Avastin
A betegek száma	36	35	33	105	104
Össztúlézés					
Medián idő (hónap)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % konfidencia intervallum				10,35–16,95	13,63–19,32
Kockázati arány ^c	–	0,52	1,01		0,79
p-érték		0,073	0,978		0,16
Progressziómentes túlélés					
Medián idő (hónap)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Kockázati arány		0,44	0,69		0,5
p-érték	–	0,0049	0,217		0,0002
Össz válaszarány					
Arány (százalék)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % CI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-érték		0,029	0,43		0,055
A válasz időtartama					
Medián idő (hónap)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 percentil (hónap)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a5 mg/ttkg 2 hetente

^b10 mg/ttkg 2 hetente

^ca kontroll karhoz viszonyítva

NR= not reached (nem érte el)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: A bevacizumabra vonatkozó farmakokinetikai adatok nyolc klinikai vizsgálatból származnak, melyeket szolid tumoros betegek körében végeztek. Mind a nyolc klinikai vizsgálatban a bevacizumabot iv. infúzióban adták. Az első infúzió időtartama 90 perc volt, de az infúzió sebességét a tolerabilitástól tették függővé. A bevacizumab farmakokinetikája lineáris volt az 1–10 mg/ttkg dózistartományban.

Felszívódás: Nem értelmezhető.

Elosztás: Egy populáció farmakokinetikai analízis alapján, melyet 491 személyen végeztek, akik az Avastin-t hetente, 2 hetente vagy 3 hetente kapták, 1-től 20 mg/ttkg-ig terjedő adagban, a centrális kompartment térfogata (V_c) 2,92 l volt. Az eredmények azt is mutatták, hogy testtömeg szerint korrigálva, a férfiak V_c -értéke nagyobb volt (+ 22 %), mint a nőké.

Metabolizmus: A bevacizumab metabolizmusának értékelése nyulakon azt mutatta, hogy egyszeri iv. adag ¹²⁵I-bevacizumab után a metabolikus profil hasonló a natív, VEGF-hez nem kötődő IgG molekula esetében várhatóhoz.

Elimináció: A bevacizumab clearance-e 0,231 l/nap volt. A centrális kompartment térfogata (V_c), valamint a clearance egy 1,4 napos kezdeti felezési időnek és egy kb. 20 napos terminális felezési időnek felel meg. Ez a felezési idő megegyezik a humán endogén IgG terminális eliminációs felezési idejével, amely 18–23 nap. Azoknak a betegeknek, akiknek az albuminszintje alacsony (≤ 29 g/l) és az alkalikus foszfatáz-szintjük magas volt (≥ 484 E/l) (mindkét marker a betegség súlyosságát jelzi), a clearance-e kb. 20 %-kal nagyobb volt, mint azoknak a betegeknek, akiknek átlagos laboratóriumi értékekkel rendelkeztek.

Farmakokinetika különleges populációk esetén: A populáció-farmakokinetikát a demográfiai jellemzők hatásának szempontjából is vizsgálták. Az eredmények nem mutattak szignifikáns, életkortól függő különbségeket a bevacizumab farmakokinetikájában.

Gyermekek és serdülők: a bevacizumab farmakokinetikáját gyermekeken nem vizsgálták.

Vesekárosodás: a bevacizumab farmakokinetikáját vesekárosodott betegeken nem vizsgálták.

Májkárosodás: a bevacizumab farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: Cynomolgus majmokon (jávai makákó majom) végzett, maximum 26 hetes időtartamú vizsgálatokban physealis dysplasiát figyeltek meg nyílt növekedési lemezzel rendelkező fiatal állatokon, a várt átlagos humán terápiás szérum koncentrációnál alacsonyabb bevacizumab szérumszinteknél. Nyulaknál a bevacizumab gátolta a sebgyógyulást a javasolt klinikai adagoknál kisebb adagok esetén. A sebgyógyulásra gyakorolt hatás teljes mértékben reverzibilisnek bizonyult.

Nem végeztek vizsgálatokat a bevacizumab mutagén, vagy karcinogén hatására vonatkozóan.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat állatokon a fertilitásra gyakorolt hatásra vonatkozóan. A női fertilitásra gyakorolt káros hatás azonban várható, mert az ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban az ovarialis folliculusok érésének gátlását, a sárgatest csökkenését/hiányát és az ovarium és uterus egyidejű súlycsökkenését figyelték meg, valamint csökkent a menstruációs ciklusok száma is.

A bevacizumab embriotoxikus és teratogén hatású volt nyulaknál. A megfigyelt hatások a következők voltak: anyai és magzati súlycsökkenés, nagyobb számú felszívódott magzat és a specifikus makroszkópos és csontrendszeri magzati elváltozások nagyobb gyakorisága. Kóros magzati elváltozásokat észleltek minden vizsgált adaggal, ezek közül a legkisebb adag kb. 3-szor magasabb átlagos szérumszintet eredményezett, mint emberen a 2 hetente adott 5 mg/ttkg adag.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások: A bevacizumab bomlási profilja koncentráció függő volt, ha glükóz oldattal (5 %) hígították.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 2 év.

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9 %-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 48 órán keresztül, 2°C–30°C között megmaradt. Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelősségét képezik. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2°C–8°C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások: Hűtőszekrényben tárolandó (2°C–8°C). Nem fagyasztható!

A gyógyszer a külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése: Egyszer használatos, butil gumidugóval lezárt injekciós üveg (1 típusú üveg), mely 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumban, melyből oldatos infúzió készíthető.

Egyszer használatos, butil gumidugóval lezárt injekciós üveg (1 típusú üveg), mely 400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumban, melyből oldatos infúzió készíthető.

Egy csomagolási egység 1 db 4 ml-es injekciós üveget tartalmaz. Egy csomagolási egység 1 db 16 ml-es injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások: Az Avastin nem tartalmaz semmi-féle antimikrobás hatású tartósítószeret, ezért gondosan kell ügyelni az elkészített oldat sterilitásának megőrzésére.

Az Avastin-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus körülmények között. Szívja fel az 5 mg/testtömeg kg adaghoz szükséges mennyiségű bevacizumabot, és hígítsa 9 mg/ml (0,9 %-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal, hogy az össztérfogat 100 ml legyen. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt meg kell semmisíteni, mert a készítmény nem tartalmaz tartósítószeret. A parenterálisan alkalmazott gyógyszerkészítményeket a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e szabad szemmel látható szilárd részecskéket, illetve, hogy az oldat nem színeződött-e el.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást az Avastin és a polivinil-kloridból vagy poliolefinből készült infúziós zsákok vagy szerelékek között.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Roche Registration Limited

225./ Budesogen 100 µg/adag orrspray 200 adag forgalomba hozatala és ismertetése

A Hungaropharma Rt. megkezdi a

Budesogen 100 µg/adag orrspray 200 adag
OGYI-T: 9109/01

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	2,00 mg budesonidum (budezonid) milliliterenként.
Leírás:	Átlátszó, PE védőkupakkal lezárt, fehér, PP orradagolóval ellátott barna színű üvegbe töltött kb. 12,0-12,6 g töltettségű, csaknem fehér színű, szagtalan szuszpenzió.
Csomagolás:	1 üveg + adagoló faltkartonban.
Lejárató idő és tárolási körülmények:	2 év, szobahőmérsékleten 25°C alatt.
Hatásereőségjelzés:	✱✱ (kétkeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről szóló rendelet 3/e. pontja értelmében **"Dokumentált rhinitis allergiában szenvedő betegnek a belgyógyász-allergológus, fül-orr-gégész, pulmonológus és gyermekgyógyász szakorvos vagy javaslata alapján - a javaslat keltétől számított hat hónapon át - a kezelőorvos**

emelt indikációhoz kötött (90 %) vagy meghatározott összegű támogatással rendelheti.

Az árköltség a 2005. július 1-jétől érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	17034
Régi kódszám:	M3705
Vámtarifika szám:	3004901902
Beszerzési ár:	2.028,- Ft.
TB támogatás mértéke:	50 %
összege:	1.348,- Ft.
Eü. támogatás összege:	1.887,- Ft.
Fogy. ár:	2.696,- Ft.
Nagyker. ár:	2.158,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Budesogen 50 µg/adag orrspray
Budesogen 100 µg/adag orrspray

Alkalmazási előírás

2. Minőségi és mennyiségi összetétel:

Budesogen 50 µg/adag orrspray: 1,00 mg budesonidum (budezonid) milliliterenként.

Budesogen 100 µg/adag orrspray: 2,00 mg budesonidum (budezonid) milliliterenként.

3. Gyógyszerforma:

Orrspray: csaknem fehér színű, szagtalan szuszpenzió.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok:

- Szezonális és tartósan fennálló allergiás rhinitis és vasomotoros rhinitis.
- Orrpolip kezelése.
- Orrpolip kialakulásának megelőzésére polypectomia után.

4.2 Adagolás és alkalmazás:

Felnőttek és 6 éven felüli gyermekek esetében: 200 µg befújása reggel, mindkét orrnyílásba. A kívánt hatás elérését követően próbaképpen javasolt a napi dózis csökkentése 100 µg-ra, mindkét orrnyílásba. Azt a legkisebb fenntartó adagot kell alkalmazni, mellyel a tünetek hatékony kezelése biztosítható.

Nagyobb adagok szükségessége esetén a 100 µg hatásereőségű (2 mg/ml) készítmény alkalmazása ajánlott. A teljes hatás csak néhány napos kezelés után érhető el (ritka esetekben csak 2 hét elteltével), ezért a szezonális allergiás rhinitis kezelését lehetőleg még az allergén-expozíció előtt el kell kezdeni. Bizonyos esetekben a tünetek már a kezelés megkezdését követő 24–36 órán belül enyhülnek. Erős orrdugulás fennállásakor a kezelés megkezdése előtt vasoconstrictor hatású szer alkalmazása válhat szükségessé. Alkalmanként az allergiás szentünetek kialakulásának megelőzése érdekében más gyógyszer adása szükséges lehet.

4.3 Ellenjavallatok: A készítmény vagy bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

A légutakat érintő bármely fertőzéstől szenvedő betegek kezelésében óvatossággal kell eljárni. Óvatossággal kell eljárni az olyan betegek kezelésekor, akiket szisztémásan ható kortikoszteroidokról állítanak át Budesogen orrspray-re, és azon betegek esetében, akik hipofízis-adrenokortikális funkciózavarban szenvednek. E betegeknek fokozatosan kell csökkenteni a szisztémás szteroid dózist, és mérlegelni kell a hipotalamusz-hipofízis-adrenokortikális funkció vizsgálatát. Szükség lehet még további szisztémás szteroidok alkalmazására stressz esetén, pl. sebészeti beavatkozás, trauma, stb. A súlyosan károsodott májfunkció kihat a per os alkalmazott budezonid farmakokinetikájára, mivel csökken a kiválasztás sebessége, és ennek következtében növekszik a szisztémás hasznosítás. Ezért szükség lehet mérlegelni a feltehetően jelentkező szisztémás hatásokat.

Külön figyelmet kell fordítani a tüdőtuberkulózisban szenvedő betegekre. A Budesogen nem kerülhet a szembe. Amennyiben szembe kerül, vízzel azonnal ki kell öblíteni.

Nasalis kortikoszteroidok szisztémás hatásai előfordulhatnak, különösen hosszabb időszakon keresztül való magasabb dózisok alkalmazása esetén. Nasalis kortikoszteroidot az előírt adagban alkalmazó gyermekeknek visszamaradt növekedésről számoltak be. A Budesogennek nincs anabolikus hatása. Azonban a készítmény, szteroid összetevői miatt nem zárható ki a tévesen pozitív sport doping vizsgálati eredménye lehetősége.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók: Nem ismertek klinikailag fontos kölcsönhatások. CYP 3A4 gátló anyagok, mint pl. bizonyos gombaölő hatóanyagok és macrolid antibiotikumok egyidejű beadása erősen növelheti a budezonid plazmakoncentrációját.

4.6 Terhesség és szoptatás:

Terhesség: A terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott mértékű. Állatkísérletekben a budezonid, más kortikoszteroidokhoz hasonlóan, különféle típusú rendellenességeket okozott (farkastorok, csontváz rendellenesség). Azonban úgy tűnik, hogy az állatkísérletek eredményei nem bírnak jelentőséggel az embereket tekintve. Amíg nem állnak rendelkezésre további tapasztalatok, a készítmény nem alkalmazható terhesség idején, az előny/kockázat alapos mérlegelése nélkül.

Szoptatás: Nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy a budezonid átjut-e az anyatejbe vagy sem.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: A készítmény nem befolyásolja sem a gépjárművezetési, sem a gépkezelési képességeket.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A kezelt betegeknek körülbelül 5 %-a számíthat helyi irritáció formájában jelentkező mellékhatásokra.

Általános: Légutak: tüsszögés, enyhe vérzéses orrvádék.

(<1/100)

Ritka **Általános:** angiooedema.

(<1/100) **Bőr:** urticaria, kiütés, dermatitis.

Légutak: orrsövény perforálódás, nyálkahártya fekély.

A helyi irritáció jelentkezhet tüsszentés formájában, közvetlenül a befúvást követően. Nagyon ritka esetekben nyálkahártya fekély és orrsövény perforálódás fordult elő, nasalis adagolt szteroidok esetében. E mellékhatás oka (a szteroid, az alapjául szolgáló betegség vagy egyéb tényezők) nem ismert.

4.9 Túladagolás

Akut túladagolás várhatóan még nagy dózisok esetén sem okoz klinikai problémát. Amennyiben krónikusan nagy dózisban alkalmazzák, glükokortikoszteroid szisztémás hatások, mint pl. hyperadrenokortikolizmus és adrenokortikális szupresszió jelentkezhet.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok:

ATC: R01A D05

Farmakoterápiás csoport: glükokortikoidok.

A budesonid erős helyi gyulladáscsökkentő hatású glükokortikoszteroid. A glükokortikoszteroidok pontos hatásmechanizmusa a rhinitis kezelésében nincs teljesen tisztázva. Gyulladáscsökkentő hatások, mint például a gyulladás közvetítők gátolt kibocsátása és cytokin által közvetített immunválasz gátlása feltehetően fontosak. A budesonidnak a glükokortikoszteroid receptorokhoz viszonyított affinitásában mért hatása körülbelül 15-ször nagyobb, mint a prednizoloné. A jelek szerint az orr provokáció jelentkezését megelőzően beadott budesonid megvéd az eosinophil migrálástól és kivédi a hiperaktivitást. A javasolt dózisok alkalmazása esetén a budesonid nem okoz semmilyen klinikailag fontos változást: sem a basális plazma kortisol szintben, sem az ACTH-val való stimulusra adott válaszban. Azonban a budesonid rövid ideig tartó alkalmazását követően a plazma- és vizelet kortizolok dózisfüggő szupresszióját figyelték meg egészséges önkéntesekben. Szezonális vagy hosszantartó rhinitisben szenvedő gyermekeken, valamint hosszantartó allergiás rhinitisben szenvedő felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen dózis-reakció viszonyt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: A budesonid szisztémás hasznosulása a mért dózis 33 %-a.

A budesonid elosztási térfogat körülbelül 3 l/kg. A plazma protein kötődés 85 % – 90 %.

A budesonid átfogó (~90 %) first-pass metabolizmusa megy végbe alacsony glükokortikoid hatékonyságú anyagcsere termékekké. A fő anyagcsere termékek glükokortikoid hatékonysága – 6-β-hidroxi-budesonid és 16-α-hidroxi-prednizolon – a budesonid esetében kisebb 1 %-nál. A budesonid az orrban nem metabolizálódik. Az

anyagcsere termékek főként a vesén át választódnak ki változatlan vagy konjugált formában. A vizeletben nem találtak változatlan budesonidot. A budesonid szisztémás clearance a nagy (0,9–1,4 l/min), és a felezési ideje a plazmában intravénás dózist követően körülbelül 2–3 óra.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: Akut, szubakut és krónikus toxicitás vizsgálatok azt mutatták, hogy a budesonid szisztémás hatásai, pl. testsúly és lymphoid szövet atrofia és mellékvesekéreg mérsékelt növekedése kisebb vagy hasonló mértékű, mint más glükokortikoidok beadásakor megfigyelték esetében.

Hat különböző vizsgálati módszer szerint történő kiértékelés során a budesonid nem mutatott mutagén vagy clastogén hatást.

A cerebrális gliómának a hím patkányokon végzett carcinogenitási vizsgálatban tapasztalt megnövekedett előfordulását nem lehetett igazolni a megismételt vizsgálatok során, melyekben az aktív kezelésben részesülő csoportok (budesonid, prednizolon, triamcinolon) és a kontroll csoportok között nem volt különbség a glioma előfordulásában.

Az eredeti carcinogenitási vizsgálatkor a hím patkányokban talált májválasztásokat (primer, hepatocelluláris neoplasmák) ismételt megfigyelték egy mind budesonidot, mind referencia szteroidot felhasználó megismételt vizsgálatban. Ezek a hatások nagy valószínűséggel receptorhatással hozhatók összefüggésbe, és ezért osztályhatást tükröznek.

A szerzett klinikai tapasztalatok alapján semmi sem jelzi azt, hogy a budesonid vagy más glükokortikoidok cerebrális gliómát vagy primer hepatocelluláris neoplasmákat okoznának emberekben.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása: Nátrium-edetát, poliszorbát 80, kálium-szorbát, mikrokristályos cellulóz és kroszkarmellóz-nátrium (Avicel RC591), vízmentes glükóz, sósav, tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások: Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 2 év. Felbontás után: 2 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások: Szobahőmérsékleten 25°C alatt tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése: Átlátszó, PE védőkupakkal lezárt, fehér, PP orradagolóval ellátott barna színű üvegben. 1 üveg + adagoló faltkartonban.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások: A készítmény első alkalmazása előtt az orrspray készüléket fel kell tölteni a gyógyszerrel. Ennek érdekében rázza fel az üveget és permetezzen a levegőbe, amíg a szóródás egyenletes lesz. A hatás körülbelül 24 órán át megmarad. Ha a következő dózis alkalmazásánál ennél hosszabb idő telik el, a szórófejet újból fel kell tölteni a gyógyszerrel. Ezúttal egy permetezés a levegőbe elegendő.

A budesonid szembe ne kerüljön, amennyiben a szembe kerülne, a beteg azonnal öblítse ki vízzel.

A fel nem használt készítményt, és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Merk Generics Ltd.

226./ Faslodex 250 mg/5 ml oldatos injekció 1x5 ml forgalomba hozatala és ismertetése

A Hungaropharma Rt. megkezdi a

Faslodex 250 mg/5 ml oldatos injekció 1x5 ml
EU/1/03/269/001

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	250 mg fulvesztrant 5 ml oldatban, előretöltött fecskendőben.
Leírás:	Tiszta, színtelen vagy sárga viszkózus folyadék.
Csomagolás:	Egy 5 ml-es, áttetsző, semleges (I. típus) üvegből készült előretöltött fecskendő polisztrén dugattyúval. A fecskendő névleges tartalma 5 ml oldat. A fecskendő biztonsági záróelemmel van ellátva. A csomagolás egy a fecskendőhöz rögzítendő biztonsági tűt (SafetyGlide™ – biztonsági csúszka) is tartalmaz.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	3 év, 2–8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolandó, fénytől védve.
Hatáserősségjelzés:	✱ (egykeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kizárólag gyógyszerkészítmény (Sz)

Az árközlés a **2005. január 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	13297
Régi kódszám:	M3371
Vámtarifa szám:	3004901902
Beszerzési ár:	125.840,- Ft.
Fogy. ár:	139.631,- Ft.
Nagyker. ár:	132.132,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Faslodex 250 mg/5 ml oldatos injekció **Alkalmazási előírás**

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 250 mg fulvesztrant 5 ml oldatban, előretöltött fecskendőben.
A segédanyagok felsorolását L. a 6.1-ben.

3. Gyógyszerforma:

Oldatos injekció.
Tiszta, színtelen vagy sárga viszkózus folyadék.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A Faslodex posztmenopauzában lévő nők ösztrogénreceptor pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákjának kezelésére javallt adjuváns antiösztrogén terápia alatti, vagy azt követő relapszusban, illetve amikor antiösztrogén terápia mellett a betegség progrediál.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja:

Felnőttkorú nők (beleértve az időseket is): Az ajánlott adag 250 mg havonta egyszer.

Gyermekek és serdülők: A Faslodex alkalmazása nem ajánlott gyermekekben és serdülőkben, mivel ebben a korcsoportban a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát nem állapították meg.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Adagmódosítás nem javasolt enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance ≥ 30 ml/perc). A biztonságosságot és a hatékonyságot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance < 30 ml/perc) (L. 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek: A Faslodex óvatosan alkalmazandó enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban. Biztonságosságát és hatékonyságát nem vizsgálták májkárosodásban (L. 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Az adagolás módja: Intramuscularisan, lassan a farizomba adandó. Az adagolásra vonatkozó részletes instrukciókat L. 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok:

A Faslodex ellenjavallt az alábbi esetekben:

- a hatóanyaggal, vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység,
- terhesség és szoptatás ideje alatt (L. 4.6 pont),
- súlyos májkárosodásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

A Faslodex elővigyázatossággal alkalmazandó enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban (L. 4.2, 4.3, 5.2 pont). A Faslodex elővigyázatossággal alkalmazandó súlyos vesekárosodásban [a kreatinin clearance kisebb, mint 30 ml/perc] (L. 5.2 pont). A beadás módja miatt a Faslodex óvatosan alkalmazandó vérzékenységre hajlamos betegekben, thrombocytopeniában, vagy antikoaguláns terápiában részesülő betegekben.

Előrehaladott emlőrákos nőkben gyakran észleltek thromboembóliás eseményeket, és ezt klinikai vizsgálatokban is megfigyelték (L. 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni ilyen kockázatnak kitett betegek Faslodex kezelésének előírásakor.

A fulvesztrant kezelés hosszú távú, csontra gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. A fulvesztrant hatásmódjának köszönhetően fennáll az osteoporosis lehetséges kockázata.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók: Midazolammal végzett klinikai interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a fulvesztrant nem gátolja a CYP3A4 működését. *In vitro* eredmények arra utalnak, hogy a fulvesztrant valószínűleg nem befolyásolja a CYP1A2, 2C9, 2C19 és a 2D6 működését. A CYP2A6, 2C8 és a 2E1 potenciális gátlás át nem vizsgálták.

Rifampicinnel (CYP3A4 induktor), valamint ketokonazollal (CYP3A4 inhibitor) végzett klinikai interakciós vizsgálatban a fulvesztrant-clearance klinikailag releváns mértékben nem változott. Ezért adagmódosítás nem szükséges azon betegekben, akik fulvesztranttal egyidejűleg valamely CYP3A4 gátló vagy indukáló gyógyszert kapnak.

4.6 Terhesség és szoptatás: A Faslodex alkalmazása terhességben ellenjavallt (L. 4.3 pont). A fulvesztrantrol kimutatták, hogy patkányokban és nyulakban egyszeri intramuscularis adagok keresztül jutnak a placentán. Állatkísérletekben a Faslodex reproduktív toxicitást mutatott, mely a magzati fejlődési rendellenesség és a pusztulás incidenciájának megnövekedésében nyilvánult meg (L. 5.3 pont). Amennyiben a beteg a Faslodex terápia ideje alatt teherbe esik, tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális veszélyről, valamint a terhesség megszakadásának lehetséges kockázatáról. A fulvesztrant kiválasztódik a szoptató patkányok tejében. Nem ismeretes, hogy a humán anyatejbe is kiválasztódik-e. Figyelembe véve a fulvesztrant okozta súlyos mellékhatások lehetőségét a szoptatott újszülöttnél, alkalmazása alatt a szoptatás ellenjavallt. (L. 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: A Faslodex nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetői, illetve a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. Azonban Faslodex terápia ideje alatt jelentkező astheniáról beszámoltak. Ezen tünet észlelésekor a gépjárművezetés, vagy gépek üzemeltetésének időtartama alatt elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A klinikai vizsgálatok alatt megközelítőleg a betegek 47 %-a tapasztalt valamilyen mellékhatást. A mellékhatások miatt azonban csupán a betegek 0,9 %-ánál került sor a terápia leállítására. A leggyakrabban jelentett mellékhatások: hőhullámok, émelygés, valamint az injekció beadásának helyén jelentkező reakció.

A mellékhatások az alábbiak szerint foglalhatók össze:

Szervrendszer	Előfordulás gyakorisága		
	Nagyon gyakori (>1/10)	Gyakori (>1/100, <1/10)	Nem gyakori (>1/1000, <1/100)
Kardiovaszkuláris	Hőhullámok		
Emésztőrendszeri		Emésztőrendszeri panaszok, mint pl. émelygés, hányás, hasmenés, anorexia.	
Reproduktív rendszer és az emlő			Vaginális vérzés Vaginális moniliiasis Leukorrhoea
Bőr		Kiütés	Túlérzékenységi reakciók, beleértve az angioödémát és az urticariát
Urogenitális		Húgyúti fertőzések	
Keringés		Vénás thromboembólia	
Egész szervezet		Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, mint pl. átmeneti fájdalom és gyulladás a betegek 7 %-ában (az injekciók 1 %-a) egyszeri 5 ml-es injekció beadásakor. Fejfájás Asthenia Hátfájás	

4.9 Túladagolás: Nincs humán tapasztalat túladagolással kapcsolatban. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a magasabb dózisú fulvesztrant kezeléssel értelemszerűen együtt járó, az antiösztrogén aktivitáshoz közvetlenül vagy közvetve kapcsolódó hatásokon kívül egyéb effektus nem mutatkozik. Túladagolás esetén a kezelés tüneti.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: ATC kód: L02B A03
Farmakoterápiás csoport: antiösztrogén.

A fulvesztrant egy ösztrogénreceptor antagonist, amely az ösztrodialhoz hasonló affinitással kompetitíven kötődik az ösztrogénreceptorokhoz.

A fulvesztrant blokkolja az ösztrogén trófikus hatását anélkül, hogy önmagának bármiféle részleges agonista (ösztrogén-szerű) aktivitása lenne. A hatásmechanizmus az ösztrogénreceptor (ER) protein down regulációjával kapcsolatos.

Klinikai vizsgálatokban, posztmenopauzában lévő, primer emlőrákban szenvedő nőkben placebóval összehasonlítva ER (ösztrogénreceptor) pozitív daganatokban a fulvesztrant szignifikánsan downregulálja az ER proteint. A progesteron receptor expresszió is szignifikánsan csökkent, s ez összhangban van azzal, hogy nincs intrinsec ösztrogén agonista hatása.

Az előrehaladott emlőrákra kifejtett hatása: Két Fázis III. klinikai vizsgálatot végeztek összesen 851 posztmenopauzában lévő előrehaladott emlőrákban szenvedő nő bevonásával, akiknél a betegség kiújult az adjuváns endokrin kezelés alatt vagy azt követően, illetve az előrehaladott betegség endokrin terápiáját követően a betegség progrediált. A vizsgálatban résztvevő betegek 77 %-ának ösztrogénreceptor pozitív emlőrákja volt. Ezekben a vizsgálatokban a havi 250 mg fulvesztrant és egy harmadik generációs aromatáz inhibitor, az anasztrozol napi 1 mg-os adagjának biztonságosságát és hatékonyságát hasonlították össze. Általánosságban, a havi 250 mg fulvesztrant legalább olyan hatékonynak bizonyult, mint az anasztrozol, a progresszióig eltelt idő, az objektív válaszreakció, és a halálozásig eltelt idő tekintetében. A két kezelési csoportban ezen végpontokban statisztikailag szignifikáns különbség nem mutatkozott. Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A két vizsgálat kombinált analízise szerint a fulvesztrant kezelésben részesült betegek 83 %-a progrediált, míg az anasztrozol csoportban ez az érték 85 % volt. A fulvesztrantnak az anasztrozolra vonatkoztatott relatív kockázat (hazard ratio) értéke a progresszióig eltelt idő tekintetében 0,95 (95 % CI: 0,82–1,10). Az objektív válaszreakció a fulvesztranttal kezelt csoportban 19,2 %, az anasztrozolal kezelt betegcsoportban 16,5 % volt. A halálozásig eltelt idő középértéke 27,4 hónap volt a fulvesztranttal kezetteknél, míg 27,6 hónap az anasztrozol csoportban. A fulvesztrantnak az anasztrozolra vonatkoztatott relatív kockázat (hazard ratio) értéke a halálozásig eltelt idő tekintetében 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19). Az ösztrogénreceptor (ER) státus alapján végzett értékelés eredményei azt mutatták, hogy a fulvesztrant használatát az ER pozitív emlőrákos betegekre kell korlátozni.

A posztmenopauzális endometriumra kifejtett hatás: Preklinikai adatok szerint a fulvesztrantnak nincs stimuláló hatása a posztmenopauzális endometriumra. Egy kéthetes vizsgálatban placebóval összehasonlítva, egészséges, posztmenopauzában lévő önkéntesekben 250 mg fulvesztrant előkezelés esetén az endometrium stimulációja (ultrahanggal mért endometrium-vastagsággal igazolva) szignifikánsan csökkent a napi 20 mikrogramm etinilösztrodial kezelés mellett.

Nem áll rendelkezésre adat a fulvesztrantnak a posztmenopauzás endometriumra gyakorolt hosszú távú hatásait illetően. Szintén nincs adat az endometrium morfológiájára vonatkozóan.

Két vizsgálatban, melyben premenopauzás, jóindulatú nőgyógyászati betegségekben szenvedő betegeket vizsgáltak, a fulvesztrant és placebo között nem mutatkozott szignifikáns különbség az endometrium vastagságában (ultrahanggal mérték), bár a kezelés rövid ideig tartott (1, illetve 12 hét).

A csontra kifejtett hatás: Nem áll rendelkezésre adat a fulvesztrantnak a csontra gyakorolt hosszú távú hatásait illetően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok:

Fel szívódás: A Faslodex elhúzódó-hatású intramuscularis injekció beadását követően a fulvesztrant lassan szívódik fel, és a maximális plazmakoncentráció körülbelül hét nap után alakul ki. Az ab-

szorpció tovább folytatódik egy hónapon át, és a havi adagolás körülbelül kétszeres akkumulációt eredményez. Az egyensúlyi szintek havi injekciók esetén kb. 6 dózis után alakul ki, az akkumuláció nagy része pedig 3-4 adag után megtörténik. A terminális felezési időt az abszorpció aránya szabja meg, becslések szerint 50 nap. Az egyensúlyi állapotban a fulvesztrant plazmakoncentrációja meglehetősen szűk sávban marad, megközelítőleg 2-3-szoros különbséggel a maximális és a legalacsonyabb plazmakoncentráció értékek között.

Intramuscularis adagolást követően, a gyógyszer-expozíció az 50-250 mg-ig terjedő dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányosan változik.

Megoszlás: A fulvesztrant disztribúciója extenzív és gyors. A látszólagos megoszlási térfogat az egyensúlyi állapot elérése után nagy (megközelítőleg 3-5 liter/kg), mely azt jelzi, hogy a gyógyszer disztribúciója főleg extravasculáris. A fulvesztrant nagymértékben kötődik a plazma proteinhez (99%). A kötődés főbb pontjai a VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) és a HDL (high density lipoprotein) frakciók. Ezért a kompetitív proteinkötődésre vonatkozóan nem történtek gyógyszer-interakciós vizsgálatok. A sex-hormon-kötő globulin szerepe nem meghatározott.

Metabolizmus: A fulvesztrant metabolizmusát nem vizsgálták minden részletre kiterjedően, több lehetséges biotranszformációs út kombinációjával valósul meg, az endogén szteroidokhoz hasonlóan (17-ke-ton, szulfon, 3-szulfát, 3- és 17-glükuronid metabolitok). Antiösztrogén vizsgálatokban a beazonosított metabolitok vagy csökkent, vagy a fulvesztranthoz hasonló mértékű aktivitást mutattak. Humán májpreparátumokkal és rekombináns humán enzimekkel folytatott vizsgálat szerint a CYP 3A4 az egyetlen P_{450} izoenzim mely részt vesz a fulvesztrant oxidációjában, jölehet *in vivo* más, nem a P_{450} -en zajló transzformációs út szerepe meghatározóbbnak tűnik.

Elimináció: A fulvesztrant főleg metabolizmus útján eliminálódik a szervezetből. Nagyobb részt a széklettel távozik, és kevesebb mint 1 %-a ürül a vizelettel. A fulvesztrant clearance értéke magas, $11 \pm 1,7$ ml/perc/kg, mely a májban történő nagymértékű kiválasztásra utal.

Speciális betegpopuláció: Fázis III. vizsgálatok adatait felhasználó, a populációk farmakokinetikájára vonatkozó analízis alapján a fulvesztrant farmakokinetikai profilja a kor (33-89 év), a testsúly (40-127 kg), és a népcsoportbeli hovatartozás tekintetében nem mutatott eltérést.

Vese-károsodás: Az enyhe és közepes mértékű vese-károsodás klinikai szempontból jelentősen nem befolyásolták a fulvesztrant farmakokinetikáját.

Máj-károsodás: A fulvesztrant farmakokinetikáját máj-károsodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: A fulvesztrant akut toxikus hatása alacsony.

Ismételt dózisú vizsgálatokban minden állatfaj jól tolerálta a Faslodex-et és az egyéb formulációban adagolt fulvesztrantot. Az injekció beadásának helyén jelentkező lokális reakciókat, mint pl. izomgyulladás, granulomatoma a vívőanyagok tulajdonították, de nyulakban az izomgyulladás súlyosabb formában jelentkezett a fulvesztrant csoportban, mint a sóoldattal kezelt kontrol csoportban. A fulvesztrant intramuscularis adagját többször is adva toxicitási vizsgálatokban patkányoknak és kutyáknak, az észlelt hatások nagyrészt az antiösztrogén hatás következményei voltak. Ez főleg a nőstények reprodukív rendszerében mutatkozott meg, de mindkét nem egyéb szerveiben is, melyek a nemi hormonokra érzékenyen reagálnak.

Kutyákkal végzett vizsgálatokban orális és intravénás adagolást követően kardiovaszkuláris hatásokat (az EKG vizsgálatban az S-T szakasz enyhe emelkedése (orális adagolás), és egy kutyában szin-

nusz megállást (intravénás adagolás) tapasztaltak. Ezek a tünetek akkor jelentkeztek, amikor a fulvesztrant expozíció mértéke meghaladta a betegek estében mért értékeket ($C_{max} > 40$ -szer), ezért ennek jelentősége humán biztonságossági szempontból terápiás dózisban történő alkalmazás esetén valószínűleg nem számottevő.

A fulvesztrant genotoxikus hatást nem mutatott.

Terápiás dózishoz hasonló adagolás esetén, a szaporodásra és az embrió/magzat fejlődésére a fulvesztrant az antiösztrogén aktivitásának megfelelő hatást fejtett ki. Patkányokban reverzibilisen csökkent a nőstények termékenysége, az embrió életképessége, valamint abnormális, nehéz ellést, és a magzati fejlődési rendellenességek incidenciájának növekedését, mint pl. tarsalis flexura, tapasztaltak. Nyulakban fulvesztrant adagolása mellett vetélés következett be. A placenta tömegének megnövekedését, a beágyazódott embrió gyakoribb kilökődését tapasztalták. Nyulakban a magzati eltérések incidenciája megnőtt (a medenceöv és a 27-es praesacralis csigolya hátra helyeződése).

Patkányokban végzett két éves onkogenicitási vizsgálatban (intramuscularis Faslodex) magas, 10 mg/patkány/15 nap dózis adásakor, nőstény patkányokban a petefészekben jóindulatú granulosa sejt tumor, a hím egyedekben pedig a testicularis Leydig-sejt tumor megnövekedett incidenciáját tapasztalták. Ilyen jellegű tumorok kialakulása összeegyeztethető a módosult endokrin válaszreakciókkal, melyek farmakológiai eredetűek. Ezen vizsgálati eredményeknek nincs klinikai jelentősége a fulvesztrant-nak posztmenopauzális, előrehaladott emlőrákban szenvedő nőkben történő alkalmazását illetően.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása: 96 %-os etanol, benzil-alkohol, benzil-benzoát, ricinusolaj.

6.2 Inkompatibilitások: Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolandó. A fénytől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése: Egy 5 ml-es, áttetsző, duglepes (1 típus) üvegből névleges előretöltött fecskendő polisztiiren dugattyúval. A fecskendő névleges tartalma 5 ml oldat. A fecskendő biztonsági záróelemmel van ellátva.

A csomagolás egy a fecskendőhöz rögzítendő biztonsági tűt (SafetyGlide™ – biztonsági csúszka) is tartalmaz.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások: Vegye ki a tálcából az üvegfecskendőt és ellenőrizze, hogy nem sérült-e.

A biztonsági tűt (SafetyGlide) takaró csomagolást nyissa fel. (A biztonsági tűre vonatkozó utasításokat L. később.)

A fecskendő Luer csatlakozóját fedő fehér műanyag borítás zárókupakját törje le és távolítsa el a borítást a hozzá tartozó gumi kupakkal. Csavarja rá a tűt a fecskendő Luer csatlakozójára.

Távolítsa el a tűt borító tokot.

A parenterálisan beadandó oldatokat a felhasználás előtt vizuálisan ellenőrizni kell látható részecskékre és elszíneződésre vonatkozóan. Távolítsa el a felesleges gázt a fecskendőből (egy kisméretű gázbu-borék visszamaradhat). Intramusculárisan lassan adagolja a farizomba.

A beadás után, a tű visszahúzásakor rögtön hozza működésbe a tűvédő szerkezetet, oly módon, hogy a felemelő billentyűt egészen tolja előre a tű teljes befedéséig.

Győződjön meg róla, hogy a felemelő billentyűt egészen előretolta, és a tű hegye lefedett állapotban van. Amennyiben nem sikerült működéskébe hoznia a tűvédő szerkezetet, haladéktalanul dobja az eszközt a hegyes tárgyakat gyűjtő megfelelő edénybe.

Becton Dickinson információja a SafetyGlide-ra vonatkozóan:

FIGYELMEZTETÉS: Felhasználás előtt ne autoklávossa a biztonsági tűt. A kezek mindig a tű mögött helyezkedjenek el alkalmazás alatt, illetve a használt fecskendő eldobásakor.

A biztonsági tű használatára vonatkozó utasítások: Távolítsa el a csomagolást a biztonsági tűről. A fecskendő Luer csatlakozóját fedő fehér műanyag borítás zárókupakját törje le és csavarja a biztonsági tűt a fecskendő Luer csatlakozó gyűrűjére. Az előre töltött fecskendőt tartsa a beadás helyéhez.

A tűt védő tokot egyenesen húzza le, elkerülve így a tű hegyének sérülését. Adja be az injekciót az alkalmazási előírásban leírtak szerint. A könnyebb felhasználást elősegíti, hogy a tű csapott vége a felemelő billentyű irányába néz.

A beadás után, a tű visszahúzásakor rögtön hozza működéskébe a tűvédő szerkezetet, oly módon, hogy a felemelő billentyűt egészen tolja előre a tű teljes befedéséig.

Győződjön meg róla, hogy a felemelő billentyűt egészen előre tolt, és a tű hegye lefedett állapotban van. Amennyiben nem sikerült működéskébe hoznia a tűvédő szerkezetet, haladéktalanul dobja az eszközt a hegyes tárgyakat gyűjtő megfelelő edénybe.

Az injekció beadását követően a tűn esetlegesen visszamaradó minimális folyadék a tűvédő szerkezet alkalmazása miatt elcsöppenhet.

A nagyobb biztonság érdekében egy kézzel adj be az injekciót, valamint másoktól és saját magától is megfelelő távolságban végezze a műveletet.

Az egyszeri alkalmazást követően az arra kijelölt, éles tárgyakat gyűjtő edénybe dobja el az eszközt, a vonatkozó szabályoknak és az intézmény előírásainak megfelelően.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: AstraZeneca UK Limited

227./ Fasturtec 1,5 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz/ injekciós üveg/ampulla 1x forgalomba hozatala és ismertetése

A **Hungaropharma Rt.** megkezdi a

Fasturtec 1,5 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz/ injekciós üveg/ampulla 1x
EU/1/00/170/002

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	Feloldás után a Fasturtec koncentrátum 5 ml-e 7,5 mg razburikázt tartalmaz.
Leírás:	Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Az elkészített oldat tiszta és színtelen.
Csomagolás:	1 db 7,5 mg razburikáz-t tartalmazó injekciós üveg, és 1 db 5 ml oldószert tartalmazó ampulla. A por 10 ml-es átlátszó (I. típusú) gumidugóval lezárt injekciós üvegben, az oldószer 5 ml-es átlátszó (I. típusú) üvegampullában található.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	3 év, 2–8°C közötti hőmérsékleten, eredeti csomagolásban, fénytől védve. Nem fagyasztható!
Hatáserősségjelzés:	* (egykeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, illetve kiadható gyógyszerkészítmények (I).

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	17027
Régi kódszám:	M3704
Vámtarifa szám:	3004901902
Beszerzési ár:	79.500,- Ft.
Fogy. ár:	88.541,- Ft.
Nagyker. ár:	83.475,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Fasturtec 1,5 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz **Alkalmazási előírás**

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: Feloldás után a Fasturtec koncentrátum minden ml-e 1,5 mg razburikázt tartalmaz.

A Fasturtec egy rekombináns urát-oxidáz enzim, melyet egy genetikailag módosított *Saccharomyces cerevisiae* törzs termel. A razburikáz négy identikus, azonos molekulatömegű (34 kDa) alagegységből felépülő tetramer fehérje.

1 mg razburikáz 18,2 EAE*-nak felel meg.

*Egy enzimaktivitás egység (EAE) annak az enzimaktivitásnak felel meg, mely 1 µmol húgysavat egy perc alatt alakít allantoinná az alábbi körülmények között: +30°C (± 1°C); TEA puffer (pH 8,9).

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. Gyógyszerforma: Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Az elkészített oldat tiszta és színtelen.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: Akut hyperurikaemia prevenciója és kezelése akut veseelégtelenség megelőzésére nagy tumormasszával járó malignus hematológiai betegségben szenvedőknél és azon betegekben, ahol a kemoterápiás kezelés elkezdésekor a gyors sejtsejtésés illetve tumortömeg-csökkenés veszélye áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás módja: Fasturtec-kel történő kezelés csak a hematológiai malignitások kemoterápiás kezelésében jártas orvos irányítása mellett történhet.

A Fasturtec-et csak közvetlenül az első kemoterápiás kezelés előtt vagy annak megkezdésekor lehet alkalmazni, minthogy jelenleg nincs elegendő adat az ismételt kezelési ciklusokra vonatkozóan.

A Fasturtec javasolt dózisa 0,20 mg/ttkg/nap. Fasturtec adagolása: napi egyszeri alkalommal, 30 perces infúzió formájában [9 mg/ml (0,9 %) NaCl oldattal 50 ml végtérfogatra hígítva] (lásd «6.6 pont A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások») kell beadni.

A Fasturtec kezelés időtartama 5–7 nap között ingadozhat.

Speciális betegcsoportokban (vese- és májkárosodás) az adag módosítása nem szükséges.

A citoreduktív kemoterápia megkezdésének időzítését és tervezett lefolytatását a razburikáz alkalmazása nem befolyásolja.

A razburikáz infúziós oldatot 30 perc alatt kell beadni. Az esetleges gyógyszer inkompatibilitás elkerülése végett a razburikáz és a citosztatikumot tartalmazó oldat külön infúziós szereléken keresztül kerülhet csak beadásra. Amennyiben a külön infúziós szereléken történő beadás nem kivitelezhető, a razburikáz és citosztatikum infúzió beadása között kötelező a szerelék fiziológiás sóoldattal történő átmosása. Használatra vonatkozó előírás lásd «6.6 pont A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások».

Minthogy a razburikáz a húgysavat *in vitro* is bonthatja, a plazma húgysav mérésekor a minta kezelésénél speciális elővigyázatosság szükséges lásd «6.6 pont A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások».

4.3 Ellenjavallatok: Túlérzékenység urikázokra, illetve bármely segédanyagra.

G6PD-hiány, vagy más sejtanyagcsere-zavar, mely haemolyticus anaemiát okoz. A húgysav allantoinná történő átalakulásakor melléktermékként hidrogén-peroxid keletkezik; az esetleges hidrogén-peroxid indukálta haemolyticus anaemia megelőzése érdekében razburikáz adása kontraindikált ilyen betegségekben szenvedő betegeknek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések: A razburikáz, más fehérjékhez hasonlóan, emberben potenciálisan allergiás reakciókat okozhat. A Fasturtec-kel kapcsolatos klinikai tapasztalatok alapján a betegetek allergiás típusú nem-kívánatos hatások kialakulásának lehetősége miatt fokozott megfigyelés alatt kell tartani, különös tekintettel az anaphylaxiát is magába foglaló súlyos túlérzékenységi reakciókra (lásd «4.8 pont Nem-kívánatos hatások, mellékhatások»). Ezekben az esetekben a kezelést azonnal és véglegesen fel kell függeszteni, és az adekvát terápiát meg kell kezdeni.

Óvatosság szükséges, ha a körelőzményben atopiás allergia szerepel. Ismételt kezelési ciklusokra vonatkozóan jelenleg nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat. Razburikáz adagolást követően a kezelt betegekben és egészséges önkéntesekben razburikáz-ellenes antitesteket mutattak ki.

Fasturtec kezelés alatt álló betegeknél beszámoltak methaemoglobinaemiáról. Methaemoglobinaemia kialakulása esetén a Fasturtec kezelést azonnal és véglegesen fel kell függeszteni, és meg kell tenni a szükséges intézkedéseket (lásd 4.8 pont Nem-kívánatos hatások, mellékhatások).

Fasturtec kezelés alatt álló betegeknél beszámoltak haemolysissről. Ezekben az esetekben a Fasturtec-vel történő kezelés azonnali és végleges felfüggesztését követően azonnal meg kell tenni a szükséges intézkedéseket (lásd 4.8 pont Nem-kívánatos hatások, mellékhatások).

Fasturtec hatására a húgysav koncentráció a normális szint alá csökken, ezáltal csökkenti a hyperurikaemia következtében fellépő, tubularis húgysavkicsapódás okozta veseelégtelenség kialakulásának lehetőségét. A sejtésztesés hyperphosphataemiát, hyperkalaemiát és hypocalcaemiát is okozhat. A Fasturtec nem hat közvetlenül ezekre az eltérésekre, ezért az ilyen betegek fokozott ellenőrzést igényelnek.

A Fasturtec-et myeloproliferatív betegségekhez társuló hyperurikaemia eseteiben nem vizsgálták.

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek alapján a Fasturtec és allopurinol egymást követő alkalmazása lenne javasolható.

A Fasturtec kezelés alatt végzett plazma húgysavszint-mérések pontosságának biztosítására a mintakezelési eljárás szigorú betartása szükséges (lásd 6.6 pont A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók: Metabolizmus vizsgálatokat nem végeztek. Tekintve, hogy a razburikáz egy enzim, gyógyszerekkel várhatóan nem lép interakcióba.

4.6 Terhesség és szoptatás: A razburikáz terhesegekben történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A razburikáz vemhességre, embrionalis/foetalis és postnatalis fejlődésre, illetve szülésre gyakorolt hatását állatkísérletekben nem vizsgálták (lásd «5.3 pont A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei»). A potenciális kockázat emberben nem ismert. A razburikáz terhességben és szoptatás alatt nem alkalmazható.

A razburikáz anyatejbe történő kiválasztására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetésre és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: A razburikáz járművezetési képességre és gépek használatára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A Fasturtec-et, mint kiegészítő kezelést, az előrehaladott malignus betegségek citoreduktív kemoterápiájával együtt alkalmazzák. Minthogy az alapbetegséggel és annak kezelésével kapcsolatosan nagyszámú nem-kívánatos esemény jelentkezik, nehéz az ok-okozati kapcsolat megállapítása a fellépő nem-kívánatos események és a razburikáz kezelése között.

A legjelentősebb gyógyszerrel összefüggésbe hozható nem-kívánatos események az allergiás reakciók, ezen belül is főleg a bőrkiütések. A bronchospasmus (<1 %) és a súlyos túlérzékenységi reakciók, az anaphylaxiát is beleértve (<1 %) szintén a Fasturtecnek tulajdoníthatók.

Haemolysist és methaemoglobinaemiát, mint hematológiai rendellenességeket, nem észleltek gyakran a Fasturtec alkalmazása során. A húgysav razburikáz által katalizált enzimátikus bontása során a képződő allantoin mellett hidrogén-peroxid is termelődik; és bizonyos kockázati csoportokban, mint a G6PD-hiányos betegeknél, haemolyticus anaemia vagy methaemoglobinaemia kialakulását észlelték. A klinikai vizsgálatokban résztvevő 347 beteg közül 3 betegnél (<1 %) fejlődött ki haemolyticus anaemia, melyek közül egy betegnél igazoltak G6PD-hiányt.

Az alábbiakban a klinikai vizsgálatok során jelentett, a Fasturtec kezeléssel lehetséges összefüggést mutató, 3–4 súlyossági fokozatú mellékhatások szervrendszerek szerinti gyakorisága kerül ismertetésre.

	Gyakoriság definiálása:	
	gyakori (>1/100, ≤1/10)	nem gyakori: (> 1/1000, ≤1/100)
Emésztőrendszeri betegségek	Gyakori Hányás Hányinger	Nem gyakori Hasmenés
Központi idegrendszeri betegségek		Fejfájás
Általános tünetek	Láz	

4.9 Túladagolás: Nincs adat olyan esetről, amelyben a Fasturtec-et túladagolták volna. A Fasturtec hatásmechanizmusából következően a túladagolás alacsony vagy nem mérhető mennyiségű szérumban húgysavszinthez és megnövekedett hidrogén-peroxid termelődéshez vezet. Túladagolás gyanúja esetén a betegek haemolysis irányában történő monitorozása szükséges, minthogy Fasturtec-re specifikus antidotum nem áll rendelkezésre, általános támogató kezelést kell megkezdeni.

5. Farmakológiai tulajdonságok: ATC kód: V03A F07

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: ATC kód: V03A F07

Emberben a húgysav a purinok lebontásának végterméke. A nagytömegű malignus sejt spontán szétesése és a citoreduktív kemoterápia következményeként kialakuló akut hyperurikaemia húgysavkristályok kicsapódásához vezet a vesetubulusokban, mely következményes vesefunkció-romláshoz, végül veseelégtelenséghez vezethet. A razburikáz igen hatékony „húgysavcsökkentő” szer; katalizálja a húgysav enzimátikus oxidációját, mely folyamat során a húgysav vízoldékony, a vesék által a vizeletbe könnyen kiválasztódó allantoinná alakul.

A húgysav enzimátikus oxidációja során sztöchiometrikus arányban képződik hidrogén-peroxid. Az endogén antioxidánsok által a megnövekedett mennyiségű hidrogén-peroxid is eliminálható; haemolysis megnövekedett kockázata csak G6PD-hiányos és veleszületett haemolyticus anaemiában szenvedő betegeknél áll fenn.

Egészséges, ökentesekben 0,05–0,20 mg/ttkg Fasturtec adása mellett a plazma húgysav jelentős mértékű, dóziszfüggő csökkenését észlelték.

Randomizált, összehasonlító fázis III. vizsgálat során kimutatták, hogy a Fasturtec, az ajánlott dózisban alkalmazva, az allopurinolhoz képest szignifikánsan gyorsabban fejti ki hatását. Az első dózis beadása után négy órával a kiindulási plazma húgysav koncentrációkhoz viszonyított átlagos csökkenés szignifikánsan ($p < 0,0001$) nagyobb volt a Fasturtec csoportban (-86 %), mint az allopurinol csoportban (-12,1 %).

Hyperurikaemiás betegeknél Fasturtec adás után 4 órával, allopurinol adás után 24 órával normalizálódott a húgysav szint. Azonkívül e betegcsoportban a húgysavszint gyors csökkenésével párhuzamosan a vesefunkcióban is javulást észleltek. Ez utóbbi viszont lehetővé teszi a felhalmozódott szérumban foszfát hatékony kiürítését, megelőzve ezzel a kalcium/foszfor kicsapódás okozta további vesefunkció romlást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: 0,20 mg/ttkg/nap razburikáz infúzióját követően 2-3 nap alatt érhető el a steady state állapot. Váratlan razburikáz akkumulációt nem észleltek. A betegeknél mért eloszlási térfogat 110-127 ml/ttkg, mely érték hasonló a fiziológias vaszkuláris térfogathoz. A razburikáz clearance kb. 3,5 ml/h/ttkg, az

eliminációs féleletidő kb. 19 óra. A farmakokinetikai vizsgálatokat főleg gyermekeken és serdülőknél végezték. Ezen korlátozott számú adatok alapján úgy tűnik, hogy a gyermekekben és serdülőknél mért clearance érték a felnőttekéhez kb. 35 %-kal magasabb. Emiatt a razburikáz szisztémás hatása kisebb.

A razburikáz fehérje, ennek következtében 1.) nem várható kötődés más fehérjékhez, 2.) várható, hogy metabolizmusa a fehérjék lebontási útját követi (pl. peptid-hidrolízis), 3.) valószínűtlen, hogy részt vegyen gyógyszer interakciókban.

Kevésbé jelentős módja a razburikáz eliminációjának a veséken keresztül történő kiválasztás.

Minthogy a razburikáz valószínűleg peptid-hidrolízis során metabolizálódik, nem valószínű, hogy a károsodott májfunkció befolyásolná a farmakokinetikát.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: A szokásos preklinikai biztonságossági farmakológiai, ismételt dózisú toxicitási és genotoxicitási adatok alapján a szer humán alkalmazása során nem kell speciális kockázattal számolni. Az endogén urát-oxidáz jelenléte standard állatmodelleken megnehezíti a preklinikai vizsgálatok eredményeinek értelmezését.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Por: Alanin, mannit, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát.

Oldószer: poloxamer 188 injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások: Ez a gyógyszer nem keverhető semmilyen gyógyszerrel vagy készítménnyel.

Bármilyen gyógyszer-inkompatibilitás elkerülése érdekében a razburikáz oldatot külön, a kemoterápiás gyógyszer beadására szolgáló infúziós szerelékkel elkülönítve, infúziós szereléken át kell beadni. Amennyiben nincs lehetőség külön infúziós szerelék használatára, a kemoterápiás szer és a razburikáz beadása között a szerelék fiziológiás sóoldattal öblítendő át. Szűrőt nem kell alkalmazni az infúzióhoz.

Hígításhoz a lehetséges inkompatibilitás miatt, semmilyen glukóz oldat nem használható!

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

Feloldást, illetve hígítást követően azonnal felhasználandó. A lefolytatott stabilitásvizsgálatok eredményei alapján az elkészített oldat 2–8 °C-on tárolva 24 óráig tartható el.

6.4 Különleges tárolási előírások: Injekciós üvegben található por tárolása: 2–8 °C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolandó. Eredeti csomagolásban, fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése: A Fasturtec az alábbi kiszerésekben forgalmazható:

3 db 1,5 mg razburikáz-t tartalmazó injekciós üveg, és 3 db 1 ml oldószert tartalmazó ampulla. A por 3 ml-es átlátszó (1. típusú) gumidugóval lezárt injekciós üvegben, az oldószer 2 ml-es átlátszó (1. típusú) üvegampullában található.

1 db 7,5 mg razburikáz-t tartalmazó injekciós üveg, és 1 db 5 ml oldószert tartalmazó ampulla. A por 10 ml-es átlátszó (1. típusú) gumidugóval lezárt injekciós üvegben, az oldószer 5 ml-es átlátszó (1. típusú) üvegampullában található.

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások: A razburikáz-t a mellékelt oldószer teljes mennyiségét felhasználva oldjuk (az 1,5 mg-os razburikáz injekciós üveghez az 1 ml oldószer, a 7,5 mg-os razburikáz injekciós üveghez az 5 ml oldószert ampulla alkalmazandó). Az oldás eredményeként keletkező oldat 1,5 mg/ml koncentrációban tartalmazza a razburikáz-t, mely oldat további hígítása csak 9 mg/ml (0,9 %) NaCl oldatot tartalmazó infúziós oldattal végezhető.

Oldatkészítés: Ellenőrzött és validáltan aseptikus körülmények között a razburikáz-t tartalmazó injekciós üvegbe egy ampulla oldószert kell önteni, és gyengéden forgatva összekeverni. Az oldatot összerázni tilos!

Felhasználás előtt az oldat szemmel ellenőrizendő!

Csak tiszta, részecskétől mentes oldatot szabad felhasználni!

Csak egyszeri felhasználás engedélyezett, a fel nem használt oldatot ki kell dobni.

Az oldószert konzerváló szert nem tartalmaz; az elkészített oldat hígítását ellenőrzött és validáltan aseptikus körülmények között kell elvégezni!

Infúzió előtti hígítás: Az elkészített oldatból felhasználandó mennyiséget a beteg testsúlya határozza meg. Több injekciós üveg felhasználása is szükséges lehet a megfelelő mennyiségű razburikáz egyszeri adagjának eléréséhez. Az 1 vagy több injekciós üveg felhasználásával nyert oldat hígítását a szükséges 50 ml végtérfogat eléréséhez 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldattal végezzük. A végső, infúziós oldat razburikáz koncentrációja a beteg testsúlyától függ.

Az elkészített oldat nem tartalmaz konzerválószeret, ezért a hígított oldat azonnal beadandó.

Infúzió: A kész infúziót 30 perc alatt kell beadni.

Mintakezelés: Amennyiben szükséges a beteg húgysavszintjének ellenőrzése, a szigorú mintakezelési eljárás betartásával kell minimálisra csökkenteni az *ex vivo* degradációt. A vérmintákat heparint tartalmazó előhűtött kémcsövekbe kell összegyűjteni. A mintákat jeges vízfürdőben kell elhelyezni. A plazma minták nyerése azonnal, előhűtött centrifugával (4°C) végzett centrifugálással kell, hogy történjen. Végül, a plazma jeges vízfürdőben tartandó és 4 órán belül elvégzendő a húgysav meghatározás.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Sanofi-Aventis

228./ Maninil tabletták forgalomba hozatala és ismertetése

Hungaropharma Rt. megkezdi a

Maninil 1,75 mg tablettá 120x OGYI-T: 9092/03
Maninil 3,5 mg tablettá 120x OGYI-T: 9093/03

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	1,75 mg, illetve 3,5 mg glibenclamidum micronisatum (glibenklamid, mikronizált formában) tablettánként.
Leírás:	1,75 mg: kerek, halvány rózsaszín, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán felezővonallal ellátott tablettá. Törési felülete halvány rózsaszín színű. 3,5 mg: kerek, rózsaszín, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán felezővonallal ellátott tablettá. Törési felülete rózsaszín színű. magasságuk: 2,2 mm ±0,2 mm átmérőjük: 7 mm
Csomagolás:	120 db tablettá, színtelen, átlátszó PE kupakkal lezárt üvegben és faltkartonban.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	3 év, különleges tárolást nem igényel.
Hatásereőségjelzés:	✘ (egykeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

	Maninil tablettá 120 x	
	1,75 mg	3,5 mg
SAP kódszám:	16869	16870
Régi kódszám:	M3623	M3624
Vámtarifá szám:	3004901902	
Beszerzési ár:	530,- Ft.	730,- Ft.
TB támogatás mértéke:	70 %	90 %
összege:	518,- Ft.	905,- Ft.
Fogy. ár:	740,- Ft.	1.005,- Ft.
Nagyker. ár:	575,- Ft.	785,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Maninil® 1,75 mg tablettá

Alkalmazási előírás

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 1,75 mg glibenclamidum micronisatum (glibenklamid, mikronizált formában) tablettánként. Segédanyagokat lásd 6.1.

3. Gyógyszerforma:

Tablettá: kerek, halvány rózsaszín, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán felezővonallal ellátott tablettá.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A 2. típusú diabetes mellitus (nem inzulindependens diabetes, felnőttkori diabetes) eseteiben, ha a vércukorszintet a diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem lehet egyensúlyban tartani.

A készítmény szedése mellett is szigorúan be kell tartani a kezelőorvos által javasolt diétát.

A glibenclamid terápia elégtelenségének kezdődő jelei esetén az insulinnal való kombinált kezelés is megkísérelhető. Ha a 2. típusú diabetesben teljes mértékben megszűnik az insulin secretioja, a kombinációtól nem várható az insulin monoterápiát meghaladó hatás.

4.2 Adagolás és az alkalmazás: A diabeteses beteg Maninil® 1,75-re történő beállítását csak orvos végezheti, és a gyógyszer beállítását a diéta megfelelő módosításával együtt kell végezni. Az adagolást az anyagcsere vizsgálatok (vér és vizelet cukor) alapján kell végezni.

A kezelés kezdetekor vagy más orális antidiabeticumról való Maninil® 1,75-re történő áttérítéskor a dózis óvatos emelése szükséges. Napi 0,875–1,75 mg glibenclamiddal kell a kezelést kezdeni, amely megfelel napi ½–1 tablettá Maninil® 1,75-nek. Néhány napos – egy hetes időközönként a terápiás hatás eléréséig a dózis fokozatosan emelhető a vércukor szint rendszeres kontrollja mellett. Maximális hatás napi 10,5 mg glibenclamiddal érhető el, amely 6 tablettá a Maninil® 1,75-nek felel meg.

Két tablettá Maninil® 1,75 napi adagig a gyógyszer bevehető egyben reggeli előtt kis folyadékkal. Ha ennél több tablettát szed a beteg, az adagot el kell osztani 2:1 arányban, reggeli és esti bevételre. Nagyobb adagok esetén a Maninil nagyobb hatóanyag-tartalmú kizserelését javasolt alkalmazni.

Fontos, hogy minden nap ugyanabban az időpontban történjen a gyógyszerbevitel. Ha a beteg elfelejt egy adagot bevenni, azt csak a tervezett időponthoz képest 1–2 órán belül szabad pótlólagosan bevenni, ha ennél hosszabb idő telt el, inkább ki kell hagyni az adagot. A következő adagot ezt követően a tervezett időpontban kell bevenni. A gyógyszerbevitel hibáit sohasem szabad egy későbbi időpontban bevett nagyobb számú tablettával pótolni. Az étkezéseket nem szabad elmulasztani a tabletták bevétele után.

A Maninil® 1,75 insulinnal, metforminnal, acarboseval és guarliszttel kombinálható.

Az anyagcsere javulása a szövetek megnövekedett insulinérzékenységgel jár együtt, ezért a terápia folyamán a glibenclamid igény csökkenhet. A súlyos hypoglycaemia elkerülésére a dózist időben kell csökkenteni, vagy igen alacsony napi dózisok esetén mérlegelni kell a gyógyszer elhagyását.

Az alkalmazás időtartama a betegség lefolyásától függ, és azt a kezelőorvos határozza meg.

Alkalmazása gyermekekben és serdülőkorban: Mivel a fiatal felnőttekben fellépő 2. típusú diabetes mellitus (MODY) igen ritka, a Maninil® 1,75 alkalmazása ebben a korban is csak kivételesen ajánlott. 50 kg testsúly alatti betegeknél a lehető legalacsonyabb napi kezdő dózist kell alkalmazni (0,875 mg glibenclamid, amely megfelel napi ½ tablettá Maninil® 1,75-nek). Egyébként a beállítás az idősebb felnőtthez hasonlóan történjen. 1. típusú diabetesben insulinnal való kombinálásának nincs értelme.

4.3 Ellenjavallatok:

A Maninil® 1,75 nem szedhető:

- 1. típusú diabetes mellitusban,
- glibenclamid terápia másodlagos elégtelensége esetén,
- diabeteses precomaban vagy comaban,
- pancreas resectio után,
- diabeteses anyagcsere dekompenzációban (pl. ketoacidózisban, vagy ilyen anamnesztikus adat esetén),
- súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance <30 ml/min),
- súlyos májelégtelenségben,
- glibenclamiddal vagy más sulfonilureákkal, sulphonamidokkal,

sulphonamid diuretikumokkal vagy probeneciddel (az allergiás keresztreakciók veszélye miatt) vagy bármelyik más összetevővel szembeni túlérzékenység,

- terhesség vagy szoptatás alatt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: A diabeteszes beteg Maninil kezelése során rendszeres orvosi ellenőrzésre van szükség.

Időskorú betegekben fennáll a tartós hypoglycaemia veszélye. Ezeknek a betegeknek a gyógyszerelését ezért fokozott óvatossággal kell beállítani, és szorosan kell ellenőrizni őket.

Károsodott májfunkciójú betegekben különös óvatosság szükséges, hiszen a glibenclamid megváltozott kinetikája és a szabályozó mechanizmusok károsodása miatt a súlyos hypoglycaemia kockázata megnő. Magasabb dózisok alkalmazása vagy a rövid időn belüli ismételt adagolás a hatás időtartamának meghosszabbodását eredményezheti.

Fokozott óvatosságra van szükség károsodott vesefunkciójú, hypothyreosisban, agyalapi mirigy vagy mellékvesekéreg elégtelenségben szenvedő betegek beállításakor is.

Tartós éhezés, elégtelen szénhidrát bevitel, a szokásosnál nagyobb fizikai megterhelés, nagy mennyiségű alkoholfogyasztás, és különösen a fentiek kombinációja a hypoglycaemia fellépésének fokozott veszélyét jelenti.

A cerebralsclerosis jeleit mutató és együttműködésre nem hajlandó betegekben a hypoglycaemia fellépésének veszélye különösen nagy.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók: Tartós glibenclamid kezelés alatt álló betegeknél egy újonnan beállított gyógyszeres kezelés veszélyeztetheti az addigi beállítás sikerét. Ugyanígy egy párhuzamos kezelés leállítása is megváltoztathatja az anyagcsere állapotot.

A glibenclamid vércukorcsökkentő hatását befolyásolhatják olyan gyógyszerek, amelyek lassítják az eliminációját. Ide tartoznak pl. a sulphonamidok, chloramphenicol, phenylbutazon, oxyphenbutazon, azapropazon, sulfipyrazon, kumarin származékok, miconazol és feniramidol.

A glibenclamid vércukorszint csökkentő hatása fokozódhat olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén is, amelyek önmagukban csökkentik a vércukorszintet, vagy melyek fokozzák a szövetek insulin-érzékenységet. Az insulin és az orális antidiabeticumok mint pl. metformin és acarbose mellett ilyenek a szalicilátok, a phenylbutazon, PAS, MAO-bénítók, fenfluramin, pentoxiphyllin (parenterálisan, nagy dózisban), oxytetracyclin, anabolicumok, ACE-gátlók, clofibrat származékok, fluoxetin, tritoqualin és a fosfamidok, a cyclophosphamid, az ifosfamide és a trofosfamine.

Sympatholyticumok, mint a béta-blokkolók, reserpin, clonidin és guanethidin chronicusan adagolva csökkenthetik a vércukorszintet. Klinikailag ennél fontosabb, hogy ezek az anyagok csökkentik a hormonális és idegi ellenregulációt, és így elnyomhatják a hypoglycaemia figyelmeztető tüneteit (Lásd a 4.8 részt, „Nem-kívánatos hatások”).

Barbiturátok, phenytoin és rifampicin fokozhatják a glibenclamid kiürülését, így csökkenthetik annak vércukorszint-csökkentő hatását. A glibenclamid vércukorcsökkentő hatását antagonizálják: a glücagon, adrenalin és más sympathomimeticumok, corticosteroidok, a pajzsmirigy hormonok, diuretikumok, köztük az acetazolamid, a magas dózisú nikotinsav, phenothiazinok, diazoxid és szexuálhormonok.

H₂-receptor antagonisták gyengíthetik, de erősíthetik is a vércukorcsökkentő hatást.

Az akut és krónikus alkoholbevitel nem kiszámítható mértékben fokozhatja vagy csökkentheti a glibenclamid vércukorcsökkentő hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás: A glibenclamid áthalad a placentán, és ezáltal fokozhatja az embrióban az insulin szekrécióját. Bejut az anyatejbe is. Ezért a glibenclamidot terhesség és szoptatás idején nem szabad alkalmazni. Ha a beteg gyermeket szeretne, a szükséges intézkedéseket azonnal meg kell beszélni a beteggel, és át kell állítani insulin kezelésre.

4.7 A készítmény hatásai gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: Önmagában a glibenclamid nem befolyásolja a vezetési készséget. Az esetleges hypoglycaemia veszélye miatt azonban a közlekedésben való aktív részvétel, illetve a gépek irányításának biztonsága és a cselekvőképesség exponált szituációkban (pl. magas létrán, állványon stb.) ideiglenesen beszűkülhet vagy megszűnhet. Ez fokozottan érvényes addig, amíg az optimális adagolás beállítása vagy gyógyszerátállítás zajlik, vagy a Maninil® 1,75-t rendszertelenül szedik.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A glibenclamid kezelés leggyakoribb nem-kívánatos hatása hypoglycaemia. Ez egyes esetekben tartós hypoglycaemiáig vagy életveszélyes comáig súlyosbodhat.

Ennek oka lehet rendszertelen táplálékfelvétel (különösen egyes étkezések elhagyása), túladagolás, szokatlan mértékű fizikai terhelés, alkoholfogyasztás, nem pontosan megállapított indikáció, hányás vagy hasmenés, idős kor, az anyagcsere felborulása (stressz, műtétek vagy infectio miatt), beszűkült máj- vagy vesefunkció, a szénhidrát-anyagcsere endogén zavarai (pl. pajzsmirigy-, hypophys- vagy mellékvese megbetegedések esetén), valamint az ok lehet gyógyszer-interakció is.

A hypoglycaemiában az adrenerg ellenreguláció tünetei (figyelmeztető jelek) hiányozhatnak vagy csak enyhe formában lépnek fel, ha a hypoglycaemia nagyon lassan alakul ki, a vegetatív idegrendszeri zavar áll fenn vagy párhuzamosan sympatholyticus kezelés (különösen β -receptor blokkolókkal) zajlik.

A hypoglycaemia a vércukorszintnek az 50 vagy 40 mg/dl koncentráció alá való csökkenésével definiálható. A következő bevezető jelek figyelmeztethetik a beteget vagy a környezetében lévő személyt a vércukorszint jelentős csökkenésére:

- hirtelen izzadás,
- szívdobogás,
- remegés,
- éhségérzet,
- agítáltság,
- szájkörnyéki zsibbadás,
- sápadtság,
- fejfájás,
- álmoság,
- alvászavar,
- nyugtalanság,
- depressziós hangulat,
- egyenetlen mozgás,
- átmeneti neurológiai zavarok (pl. beszéd- vagy látászavarok, paralysis).

A hypoglycaemia súlyosbodásával a beteg elvesztheti kontrollját önmaga fölött, és eszméletlenné válhat. Ezt követően általában bőrük nedves, hideg, és görcsrohamokra hajlamosak.

A diabetes mellitusos beteg enyhe hypoglycaemiát korigálni tud cukor vagy nagy cukortartalmú étel fogyasztásával. Ezért mindig legyen a betegnél 20 gramm glukóz. Ha a hypoglycaemiát nem sikerül azonnal rendezni, sürgősen orvoshoz kell fordulni.

A hypoglycaemián kívül más nem-kívánatos hatás is előfordulhat. Elsősorban a terápia kezdetekor, átmeneti látászavarok fordulhat-

nak elő a vér glukóz-szintjének változása következtében. Ritkán gyomor-bél traktust érintő mellékhatások is előfordulhatnak, például hányinger, gyomorégés, böfentés, ízérzés zavarok, gyomortáji nyomásérzés, teltségérzés, hányás, hasfájás, hasmenés.

A bőr túlérzékenységi reakciói és a fényérzékenység ritkák. Nagyon ritkán a bőrreakciókból dyspnoeal és vérnyomáseséssel járó életveszélyes shock alakulhat ki. Izolált esetekben fordultak csak elő súlyosabb generalizált túlérzékenységi bőrreakciók, mint erythema multiforme (Stevens-Johnson szindróma), Lyell-szindróma, exfoliatív dermatitis, erythrodermia és erythema nodosum, továbbá cholestasis, hepatitis, icterus, a májenzimek szintjének emelkedése, láz és ízületi fájdalom.

Hasonlóan a vérképzőrendszer károsodása is ritkán (thrombocytopenia, esetleg purpurával kísérvé) vagy nagyon ritkán (leukocytopenia, erythrocytopenia, pancytopenia, agranulocytopenia agranulocytosisig) fordul elő. Haemolyticus anaemia és vasculitisek szintén előfordulhatnak izolált esetekben. Ki kell emelni, hogy az említett elváltozások alapvetően reversibilisek, de esetenként mégis életveszélyessé válhatnak.

Megfigyelték a glibenclamid enyhe diureticus hatását és izolált esetekben átmeneti proteinuriát is.

Túlérzékenységi keresztreakció előfordulhat más sulphonylureákkal, sulphonamid származékokkal és probeneciddel szemben is.

4.9 Túladagolás:

A túladagolás tünetei: Súlyos, tartós, életet is fenyegető hypoglycaemiát kiválthat mind az egyszeri magas dózis, mind a szükségesnél csak valamivel magasabb, de tartósan szedett glibenclamide dózis is.

Szándékos túladagolás esetén elhúzódó hypoglycaemia valószínű, amely általában néhány nap alatt rendeződik megfelelően elkezdett kezelés mellett. Kódós tudatállapotú betegekben a hypoglycaemiás shock gyorsan kialakulhat, amit eszméletlenség, tachycardia, nedves bőr, hyperthermia, motoros agitáció, hyperreflexia és pozitív Babinski-jellel kísért paresis kísér.

A túladagolás kezelése: Az enyhe hypoglycaemia kezelése a 4.8 „Nem-kívánatos hatások” című részben található.

Megjegyzés: Guarliszt fogyasztásakor a szőlőcukor felszívódása erősen lelassul, míg acarbose után a hypoglycaemia orális kezelése csak szőlőcukorral lehetséges, oligosaccharidokkal nem.

Súlyos (eszméletvesztéssel járó) hypoglycaemiában sürgősen vénát kell biztosítani. 40–100 ml 20 %-os glucose oldat sürgős intravénás adása szükséges, és/vagy (akkor is, ha vénás beadásra nincs lehetőség), im. vagy sc. 1–2 mg glütagont kell beadni.

A recidiva megelőzésére, ha az eszméletvesztés megszűnt, a következő 24–48 órában az orális szénhidrátbevittet biztosítani kell (20–30 g szénhidrát azonnal, majd 2–3 óránként), vagy tartós, 5–10 %-os glucose infúziót kell alkalmazni. A másik lehetséges megoldás, ha a következő 48 órában hatóránként 1 mg glütagont kap a beteg. A rendszeres vércukorszint-ellenőrzést a súlyos hypoglycaemiás állapot megszűnése után is legalább 48 óráig kell folytatni.

Súlyos intoxikáció, pl. öngyilkossági kísérlet miatt kialakult elhúzódó eszméletlenség esetén az 5–10 %-os glucose infúziót addig kell folytatni, míg a vércukorszint el nem éri a kb. 200 mg/dl szintet. 20 perc múlva az infúzió szükség szerint magasabb glucose-koncentrációjúra cserélhető. Ha a klinikai kép nem változik, az eszméletvesztés egyéb kiváltó okát kell keresni, agyödéma elleni terápiát kell alkalmazni (dexamethason), folyamatos intenzív orvosi ellenőrzés és kezelés mellett.

Elsősorban gyermekekben, a hypoglycaemia kezelését a vércukorszint folyamatos ellenőrzése mellett kell végezni.

Akut mérgezésben a fent felsorolt eljárások mellett a mérgezésellátás szabályai szerint kell eljárni (gyomormosás, hánytatás, orvosi szén alkalmazása).

A glibenclamid dialízissel nem távolítható el a vérből.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: ATC kód: A10B B01
Farmakoterápiás csoport: orális antidiabetikum, sulphonylureák.

A glibenclamid mind 2. típusú diabetesben szenvedőkben, mind egészséges anyagcseréjű személyekben csökkenti a vércukorszintet azáltal, hogy fokozza a hasnyálmirigy β -sejteinek inzulin szekrécióját. A pancreaticus vagy β -cytotropicus hatás a pancreas Langerhans szigeteiben található, még működő β -sejtek serkentésén, az endogen insulin felszabadításán alapul, aminek így feltétele, hogy legalább részlegesen legyen még endogén insulin termelés. A glibenclamid ezen hatását a glukóz fokozza.

A glibenclamid további hatásait is leírták, ezek klinikai jelentősége azonban még nem teljesen tisztázott. Ezek az egyéb hatások a következők: a glütagon elválasztásának gátlása a Langerhans szigetek α -sejtjeiben, extrapancreaticus hatások, például a peripheriás szövetekben az insulin-receptorok érzékenységének növelése, az insulin hatásának potenciozása postreceptorális szinten, és a receptorlebomlás lassítása.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: Orális felszívódását emberen jó és szinte teljes mértékű. *In vitro* felszabadulási tesztekben a Maninil® 1,75 micronizált hatóanyaga 5 perc alatt teljesen feloldódott.

Az egyidejű táplálékfelvétel csökkentheti a kialakuló vérszintet, az éhomi bevételhez viszonyítva.

A plazmafehérjékhez való kötődése több, mint 98 %-os.

A glibenclamide a májban gyakorlatilag teljes mértékben lebomlik két fő metabolitjára, a 4-trans-hydroxy-glibenclamidra és a 3-cis-hydroxy-glibenclamidra. A 4-trans-hydroxy-glibenclamidnak van egy enyhe hypoglycaemiás hatása, legalábbis állatokban, a metabolit vércukorszintet csökkentő hatása mintegy 10–15 %-a az eredeti glibenclamidnak. A metabolitok kb. azonos arányban ürülnek a vesén keresztül, illetve az epével. A glibenclamid eliminációs felezési ideje a plazmából 1,5–3,5 óra. A hatás időtartama azonban nem függ össze a plazmából való elimináció idejével. A legújabb human eliminációs vizsgálatokban nem sikerült ún. „mély compartment” igazolni.

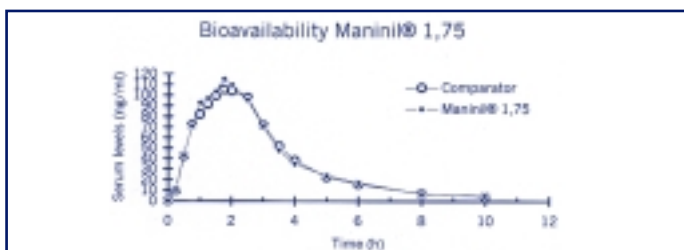
Károsodott májfunkciójú betegekben a plazmából való kiürülés lassabb. Enyhén kóros vesefunkció esetén (kreatinin clearance 30 ml/min) sem az eredeti anyag, sem a metabolitok kiürülése nem változik. Ha a vesefunkció súlyosan károsodott, az anyag kumulációjára kell számítani.

Biológiai elérhetőség: 1991-ben lefolytattak egy vizsgálatot, melyben a glibenclamid biológiai hasznosulását vizsgálták 16 egészséges önkéntesben, cross-over elrendezésben, referensekkel összehasonlítva (az adatok számtani átlag és standard deviációként vannak megadva).

	Maninil® 1,75	Összehasonlított szer
Plazma csúcskoncentráció	127,8	126,5
(C_{max} :ng/ml)	($\pm 34,1$)	($\pm 32,6$)
A plazma csúcskoncentráció	1,8	2,0
időpontja (t_{max} :h)	($\pm 0,4$)	($\pm 0,5$)
A koncentráció-idő görbe	374,4	369,6
alatti terület (AUC: ng/ml x h)	($\pm 96,8$)	($\pm 69,6$)

Sikerült a vizsgált készítmények biológiai elérhetőségét meghatározni.

Az átlagos plazma szintek az összehasonlított készítményhez képest a koncentráció-idő görbén:



5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei:

Acut toxicitás: A glibenclamid acut és chronicus toxicitása rendkívül kicsi volt az állatkísérletekben. Az orálisan adott szer LD₅₀-e patkányban, egérben és tengeri malacban több, mint 15 g/testsúlykg volt, és több, mint 10 g/testsúlykg nyulakban és vizslákban.

Chronicus toxicitás: A glibenclamide tartósan 0,2–20,0 mg/testsúlykg adagokban 45 napnál hosszabb ideig (max. 9 hétig) patkányoknak és több, mint 18 hónapig kutyáknak adva sem eredményezett toxicitást, sem makroszkópos, sem mikroszkópos szervi elváltozást, vagy eltérést a klinikai paraméterekben.

Tumorkeltő és mutagen hatás: Mutagén hatást nem találtak az eddig végzett különböző *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban (Ames teszt, micronucleus teszt), rákkeltő hatását eddig nem vizsgálták.

Reprodukciós toxicitás: Hím és nőstény patkányokkal végzett fertilitási kísérletekben 15 g/testsúlykg-ig terjedő dózisokban a szer nem fejtett ki gátló hatást a fertilitásra. Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatokban az érzékeny organogenezist vizsgálva nem találtak mutagenitásra, teratogenezisre vagy embriotoxicitásra utaló jeleket. Csak a nagyon nagy dózisok, amelyek a patkányban és egérben farmakológiailag aktív koncentrációnál több, mint 10000-szer magasabbak voltak, lehetőleg kimutatták embriotoxicus hatást, így intrauterin foetális halálozást és/vagy az absorptios arány kistokú megnövekedését nyulakban, patkányokban és egerekben.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása: Ponceau 4R (E124), magnézium-sztearát, lecsapott szilícium-dioxid, metil-hidroxi-etil-cellulóz, burgonyakeményítő, laktóz-monohidrát (68,99 mg).

6.2 Inkompatibilitások: Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: Különleges tárolást nem igényel.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Berlin-Chemie AG.
Menarini Csoport

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Maninil® 3,5 tabletta

Alkalmazási előírás

2. Minőségi és mennyiségi összetétel:

3,5 mg glibenclamidum micronisatum (glibenklamid, mikronizált formában) tablettaként.
Segédanyagokat lásd 6.1.

3. Gyógyszerforma:

Tabletta: kerek, rózsaszín, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán felezővonalal ellátott tabletta.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A 2. típusú diabetes mellitus (nem inzulin-dependens diabetes, felnőttkori diabetes) eseteiben, ha a vércukorszintet a diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem lehet egyensúlyban tartani.

A készítmény szedése mellett is szigorúan be kell tartani a kezelőorvos által javasolt diétát.

A glibenclamid terápia elégtelenségének kezdődő jelei esetén az insulinnal való kombinált kezelés is megkísérélhető. Ha a 2. típusú diabetesben teljes mértékben megszűnik az insulin secretioja, a kombinációtól nem várható az insulin monoterápiát meghaladó hatás.

4.2 Adagolás és az alkalmazás: A diabeteszes beteg Maninil® 3,5-re történő beállítását csak orvos végezheti, és a gyógyszer beállítását a diéta megfelelő módosításával együtt kell végezni. Az adagolást az anyagcsere vizsgálatok (vér és vizelet cukor) alapján kell végezni.

A kezelés kezdetekor vagy más orális antidiabeticumról való Maninil® 3,5-re történő átállításakor a dózis óvatos emelése szükséges. Napi 1,75 mg glibenclamiddal kell a kezelést kezdeni, amely megfelel napi ½ tablettá Maninil® 3,5-nek. Néhány napos – egy hetes időközönként a terápiás hatás eléréséig a dózis fokozatosan emelhető a vércukor szint rendszeres kontrollja mellett. Maximális hatás napi 10,5 mg glibenclamiddal érhető el, amely 3 tablettá a Maninil® 3,5-nek felel meg.

Két tablettá Maninil® 3,5 napi adagig a gyógyszer bevehető egyben reggeli előtt kis folyadékkal. Három tablettá napi dózis esetében az adagot el kell osztani reggeli (2 tablettá) és esti (1 tablettá) bevételre. Fontos, hogy minden nap ugyanabban az időpontban történjék a gyógyszerbevitel. Ha a beteg elfelejt egy adagot bevenni, azt csak a tervezett időponthoz képest 1–2 órán belül szabad pótlólagosan bevenni, ha ennél hosszabb idő telt el, inkább ki kell hagyni az adagot. A következő adagot ezt követően a tervezett időpontban kell bevenni. A gyógyszerbevitel hibáit sohasem szabad egy későbbi időpontban bevett nagyobb számú tablettával pótolni. Az étkezéseket nem szabad elmulasztani a tabletták bevétele után.

A Maninil® 3,5 insulinnal, metforminnal, acarboseval és guarliszttel kombinálható.

Az anyagcsere javulása a szövetek megnövekedett insulin-érzékenységgel jár együtt, ezért a terápia folyamán a glibenclamid igény csökkenhet. A súlyos hypoglycaemia elkerülésére a dózist időben kell csökkenteni, vagy igen alacsony napi dózisok esetén mérlegelni kell a gyógyszer elhagyását.

Az alkalmazás időtartama a betegség lefolyásától függ, és azt a kezelőorvos határozza meg.

Alkalmazása gyermekekben és serdülőkorban: Mivel a fiatal felnőttekben fellépő 2. típusú diabetes mellitus (MODY) igen ritka, a Maninil® 3,5 alkalmazása ebben a korban is csak kivételesen ajánlott. 50 kg testsúly alatti betegeknek a lehető legalacsonyabb napi kezdő dózist kell alkalmazni (1,75 mg glibenclamid, amely megfelel napi ½ tablettá Maninil® 3,5-nek). Egyébként a beállítás az idősebb felnőtthez hasonlóan történjen. 1. típusú diabetesben insulinnal való kombinálásának nincs értelme.

4.3 Ellenjavallatok:

A Maninil® 3,5 nem szedhető:

- 1. típusú (insulin-dependens) diabetes mellitusban,
- glibenclamid terápia másodlagos elégtelensége esetén,
- diabeteszes precomaban vagy comaban,
- pancreas resectio után,
- diabeteszes anyagcsere dekompenzációban (pl. ketoacidózisban, vagy ilyen anamnesztikus adat esetén),

- súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance <30 ml/min),
- súlyos májelégtelenségben,
- glibenclammiddal vagy más sulfonilureákkal, sulphonamidokkal, sulphonamid diuretikumokkal vagy probeneciddel (az allergiás keresztreakciók veszélye miatt) vagy bármelyik más összetevővel szembeni túlérzékenység,
- terhesség vagy szoptatás alatt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: A diabeteszes beteg Maninil kezelése során rendszeres orvosi ellenőrzésre van szükség.

Időskorú betegekben fennáll a tartós hypoglycaemia veszélye. Ezeknek a betegeknek a gyógyszerelését ezért fokozott óvatossággal kell beállítani, és szorosan kell ellenőrizni őket.

Károsodott májfunkciójú betegekben különös óvatosság szükséges, hiszen a glibenclamid megváltozott kinetikája és a szabályozó mechanizmusok károsodása miatt a súlyos hypoglycaemia kockázata megnő. Magasabb dózisok alkalmazása vagy a rövid időn belüli ismételt adagolás a hatás időtartamának meghosszabbodását eredményezheti.

Fokozott óvatosságra van szükség károsodott vesefunkciójú, hypothyreosisban, agyalapi mirigy vagy mellékvesekéreg elégtelenségben szenvedő betegek beállításakor is.

Tartós éhezés, elégtelen szénhidrát bevitel, a szokásosnál nagyobb fizikai megterhelés, nagy mennyiségű alkoholfogyasztás, és különösen a fentiek kombinációja a hypoglycaemia fellépésének fokozott veszélyét jelenti.

A cerebralsclerosis jeleit mutató és együttműködésre nem hajlandó betegekben a hypoglycaemia fellépésének veszélye különösen nagy.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók: Tartós glibenclamid kezelés alatt álló betegeknél egy újonnan beállított gyógyszeres kezelés veszélyeztetheti az addigi beállítás sikerét. Ugyanígy egy párhuzamos kezelés leállítás is megváltoztathatja az anyagcsere állapotot.

A glibenclamid vércukorcsökkentő hatását befolyásolhatják olyan gyógyszerek, amelyek lassítják az eliminációját. Ide tartoznak, pl. a sulphonamidok, chloramphenicol, phenylbutazon, oxyphenbutazon, azapropazon, sulfinpyrazon, kumarin származékok, miconazol és fenylramidol.

A glibenclamid vércukorszint csökkentő hatása fokozódhat olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén is, amelyek önmagukban csökkentik a vércukorszintet, vagy melyek fokozzák a szövetek insulin-érzékenységét. Az insulin és az orális antidiabeticumok mint pl. metformin és acarbose mellett ilyenek a szalicilátok, a phenylbutazon, PAS, MAO-bénítók, fenfluramin, pentoxiphyllin (parenterálisan, nagy dózisban), oxytetracyclin, anabolicumok, ACE-gátlók, clofibrat származékok, fluoxetin, tritoqualin és a fosfamidok, a cyclophosphamid, az ifosfamide és a trofosfamine.

Sympatholyticumok, mint a béta-blokkolók, reserpin, clonidin és guanethidin chronicusan adagolva csökkenthetik a vércukorszintet. Klinikailag ennél fontosabb, hogy ezek az anyagok csökkentik a hormonális és idegi ellenregulációt, és így elnyomhatják a hypoglycaemia figyelmeztető tüneteit (Lásd a 4.8 részt, „Nem-kívánatos hatások”).

Barbiturátok, phenytoin és rifampicin fokozhatják a glibenclamid kiürülését, így csökkenthetik annak vércukorszint-csökkentő hatását. A glibenclamid vércukorcsökkentő hatását antagonizálják: a glüccagon, adrenalin és más sympathomimeticumok, corticosteroidok, a pajzsmirigy hormonok, diuretikumok, köztük az acetazolamid, a magas dózisú nikotinsav, phenothiazinok, diazoxid és szexuálhormonok.

H₂-receptor antagonisták gyengíthetik, de erősíthetik is a vércukorcsökkentő hatást.

Az akut és krónikus alkoholbevitel nem kiszámítható mértékben fokozhatja vagy csökkentheti a glibenclamid vércukorcsökkentő hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás: A glibenclamid áthalad a placentán, és ezáltal fokozhatja az embrióban az insulin szekrécióját. Bejut az anyatejbe is. Ezért a glibenclamidot terhesség és szoptatás idején nem szabad alkalmazni. Ha a beteg gyermeket szeretne, a szükséges intézkedéseket azonnal meg kell beszélni a beteggel, és át kell állítani insulin kezelésre.

4.7 A készítmény hatásai gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: Önmagában a glibenclamid nem befolyásolja a vezetési készséget. Az esetleges hypoglycaemia veszélye miatt azonban a közlekedésben való aktív részvétel, illetve a gépek irányításának biztonsága és a cselekvőképesség exponált situációkban (pl. magas létrán, állványon stb.) ideiglenesen beszűkülhet vagy megszűnhet. Ez fokozottan érvényes addig, amíg az optimális adagolás beállítása vagy gyógyszerátállítás zajlik, vagy a Maninil[®] 3,5-t rendszertelenül szedik.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A glibenclamid kezelés leggyakoribb nem-kívánatos hatása hypoglycaemia. Ez egyes esetekben tartós hypoglycaemiáig vagy életveszélyes comáig súlyosbodhat.

Ennek oka lehet rendszertelen táplálékfelvétel (különösen egyes étkezések elhagyása), túladagolás, szokatlan mértékű fizikai terhelés, alkoholfogyasztás, nem pontosan megállapított indikáció, hányás vagy hasmenés, idős kor, az anyagcsere felborulása (stressz, műtétek vagy infectio miatt), beszűkült máj- vagy vesefunkció, a szénhidrát-anyagcsere endogén zavarai (pl. pajzsmirigy-, hypophysis- vagy mellékvese megbetegedések esetén), valamint az ok lehet gyógyszer-interakció is.

A hypoglycaemiában az adrenerg ellenreguláció tünetei (figyelmeztető jelek) hiányozhatnak vagy csak enyhe formában lépnek fel, ha a hypoglycaemia nagyon lassan alakul ki, a vegetatív idegrendszeri zavar áll fenn vagy párhuzamosan sympatholyticus kezelés (különösen β -receptor blokkolókkal) zajlik.

A hypoglycaemia a vércukorszintnek az 50 vagy 40 mg/dl koncentráció alá való csökkenésével definiálható. A következő bevezető jelek figyelmeztethetik a beteget vagy a környezetében lévő személyt a vércukorszint jelentős csökkenésére:

- hirtelen izzadás,
- szívdobogás,
- remegés,
- éhségérzet,
- agitáltság,
- száj környéki zsibbadás,
- sápadtság,
- fejfájás,
- álmoság,
- alvászavar,
- nyugtalanság,
- depressziós hangulat,
- egyenetlen mozgás,
- átmeneti neurológiai zavarok (pl. beszéd- vagy látászavarok, paralysis).

A hypoglycaemia súlyosbodásával a beteg elvesztheti kontrollját önmaga fölött, és eszméletlenné válhat. Ezt követően általában bőrük nedves, hideg, és görcsrohamokra hajlamosak.

A diabeteszes beteg enyhe hypoglycaemiát korigálni tud cukor vagy nagy cukortartalmú étel fogyasztásával. Ezért mindig legyen a betegnél 20 gramm glukóz. Ha a hypoglycaemiát nem sikerül azonnal rendezni, sürgősen orvoshoz kell fordulni.

A hypoglycaemián kívül más nem-kívánatos hatás is előfordulhat. Elsősorban a terápia kezdetekor, átmeneti látászavarok fordulhatnak elő a vér glukóz szintjének változása következtében. Ritkán gyomor-bél traktust érintő mellékhatások is előfordulhatnak, például hányinger, gyomorégés, böföntés, ízérzés zavarok, gyomortáji nyomásérzés, teltségérzés, hányás, hasfájás, hasmenés.

A bőr túlérzékenységi reakciói és a fényérzékenység ritkák. Nagyon ritkán a bőrreakciókból dyspnoeal és vérnyomáseséssel járó életveszélyes shock alakulhat ki. Izolált esetekben fordultak csak elő súlyosabb generalizált túlérzékenységi bőrreakciók, mint erythema multiforme (Stevens-Johnson szindróma), Lyell-szindróma, exfoliatív dermatitis, erythrodermia és erythema nodosum, továbbá cholestasis, hepatitis, icterus, a májenzimek szintjének emelkedése, láz és ízületi fájdalom.

Hasonlóan a vérképzőrendszer károsodása is ritkán (thrombocytopenia, esetleg purpurával kísérvé) vagy nagyon ritkán (leukocytopenia, erythrocytopenia, pancytopenia, agranulocytopenia agranulocytosisig) fordul elő. Haemolyticus anaemia és vasculitisek szintén előfordulhatnak izolált esetekben. Ki kell emelni, hogy az említett elváltozások alapvetően reversibilisek, de esetenként mégis életveszélyessé válhatnak.

Megfigyelték a glibenclamid enyhe diureticus hatását és izolált esetekben átmeneti proteinuriát is.

Túlérzékenységi keresztreakció előfordulhat más sulphonylureákkal, sulphonamid származékokkal és probeneciddel szemben is.

4.9 Túladagolás:

A túladagolás tünetei: Súlyos, tartós, életet is fenyegető hypoglycaemiát kiválthat mind az egyszeri magas dózis, mind a szükségesnél csak valamivel magasabb, de tartósan szedett glibenclamide dózis is.

Szándékos túladagolás esetén elhúzódó hypoglycaemia valószínű, amely általában néhány nap alatt rendeződik megfelelően elkezdett kezelés mellett. Kódós tudatállapotú betegekben a hypoglycaemiás shock gyorsan kialakulhat, amit eszméletlenség, tachycardia, nedves bőr, hyperthermia, motoros agitáció, hyperreflexia és pozitív Babinski-jellel kísért paresis kísér.

A túladagolás kezelése: Az enyhe hypoglycaemia kezelése a 4.8 „Nem-kívánatos hatások” című részben található.

Megjegyzés: Guarliszt fogyasztásakor a szőlőcukor felszívódása erősen lelassul, míg acarbose után a hypoglycaemia orális kezelése csak szőlőcukorral lehetséges, oligosaccharidokkal nem.

Súlyos (eszméletvesztéssel járó) hypoglycaemiában sürgősen vénát kell biztosítani. 40–100 ml 20 %-os glucose oldat sürgős intravénás adása szükséges, és/vagy (akkor is, ha vénás beadásra nincs lehetőség), im. vagy sc. 1–2 mg glütagont kell beadni.

A recidiva megelőzésére, ha az eszméletvesztés megszűnt, a következő 24–48 órában az orális szénhidrátbevittet biztosítani kell (20–30 g szénhidrát azonnal, majd 2–3 óránként), vagy tartós, 5–10 %-os glucose infúziót kell alkalmazni. A másik lehetséges megoldás, ha a következő 48 órában hatóránként 1 mg glütagont kap a beteg. A rendszeres vércukorszint-ellenőrzést a súlyos hypoglycaemiás állapot megszűnése után is legalább 48 óráig kell folytatni.

Súlyos intoxikáció, pl. öngyilkossági kísérlet miatt kialakult elhúzódó eszméletlenség esetén az 5–10 %-os glucose infúziót addig kell folytatni, míg a vércukorszint el nem éri a kb. 200 mg/dl szintet. 20 perc múlva az infúzió szükség szerint magasabb glucose-koncentrációjúra cserélhető. Ha a klinikai kép nem változik, az eszméletvesztés egyéb kiváltó okát kell keresni, agyödéma elleni terápiát kell alkalmazni (dexamethason), folyamatos intenzív orvosi ellenőrzés és kezelés mellett.

Elsősorban gyermekekben, a hypoglycaemia kezelését a vércukorszint folyamatos ellenőrzése mellett kell végezni.

Akut mérgezésben a fent felsorolt eljárások mellett a mérgezésellátás szabályai szerint kell eljárni (gyomormosás, hánytatás, orvosi szén alkalmazása).

A glibenclamid dialízissel nem távolítható el a vérből.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: ATC kód: A10B B01

Farmakoterápiás csoport: orális antidiabeticum, sulphonylureák
A glibenclamid mind 2. típusú diabetesben szenvedőkben, mind egészséges anyagcseréjű személyekben csökkenti a vércukorszintet azáltal, hogy fokozza a hasnyálmirigy β -sejteinek inzulin szekrécióját. A pancreaticus vagy β -cytotropicus hatás a pancreas Langerhans szigeteiben található, még működő β -sejtek serkentésén, az endogen insulin felszabadításán alapul, aminek így feltétele, hogy legalább részlegesen legyen még endogén insulin termelés. A glibenclamid ezen hatását a glukóz fokozza.

A glibenclamid további hatásait is leírták, ezek klinikai jelentősége azonban még nem teljesen tisztázott. Ezek az egyéb hatások a következők: a glücagon elválasztásának gátlása a Langerhans szigetek α -sejtjeiben, extrapancreaticus hatások, például a peripheriás szövetekben az insulin-receptorok érzékenységének növelése, az insulin hatásának potenciózása postreceptorialis szinten, és a receptorlebomlás lassítása.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: Oralis felszívódását embernél jó és szinte teljes mértékű. *In vitro* felszabadulási tesztekben a Maninil® 3,5 micronizált hatóanyaga 5 perc alatt teljesen feloldódott. Az egyidejű táplálékfelvétel csökkentheti a kialakuló vérszintet, az éhomi bevételhez viszonyítva.

A plazmafehérjékhez való kötődése több, mint 98 %-os.

A glibenclamide a májban gyakorlatilag teljes mértékben lebomlik két fő metabolitjára, a 4-trans-hydroxy-glibenclamidra és a 3-cis-hydroxy-glibenclamidra. A 4-trans-hydroxy-glibenclamidnak van egy enyhe hypoglycaemiás hatása, legalábbis állatokban, a metabolit vércukorszintet csökkentő hatása mintegy 10–15 %-a az eredeti glibenclamidénak. A metabolitok kb. azonos arányban ürülnek a vesén keresztül, illetve az epével. A glibenclamid eliminációs felezési ideje a plazmából 1,5–3,5 óra. A hatás időtartama azonban nem függ össze a plazmából való elimináció idejével. A legújabb human eliminációs vizsgálatokban nem sikerült ún. „mély compartmentet” igazolni.

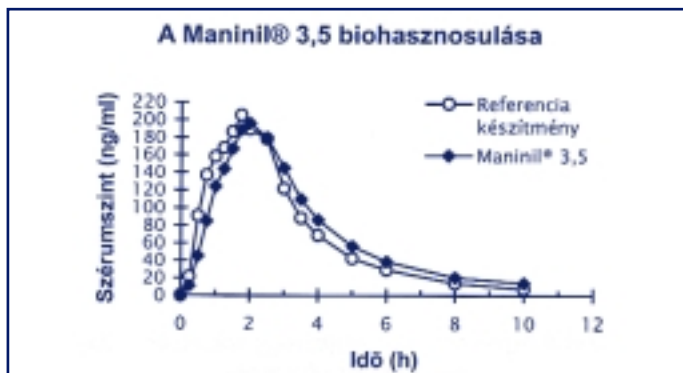
Károsodott májfunkciójú betegekben a plazmából való kiürülés lassabb. Enyhén kóros vesefunkció esetén (kreatinin clearance 30 ml/min) sem az eredeti anyag, sem a metabolitok kiürülése nem változik. Ha a vesefunkció súlyosan károsodott, az anyag kumulációjára kell számítani.

Biológiai elérhetőség: 1991-ben lefolytattak egy vizsgálatot, melyben a glibenclamid biológiai hasznosulását vizsgálták 16 egészséges önkéntesben, cross-over elrendezésben, referensekkel összehasonlítva (az adatok számtani átlag és standard deviációként vannak megadva).

	Maninil® 3,5	Összehasonlított szer
Plazma csúcskoncentráció	231,0	234,9
(C_{max} :ng/ml)	($\pm 71,2$)	($\pm 63,8$)
A plazma csúcskoncentráció	2,1	1,7
időpontja (t_{max} :h)	($\pm 0,6$)	($\pm 0,4$)
A koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC: ng/ml x h)	759,5	709,3
	($\pm 217,4$)	($\pm 195,4$)

Sikerült a vizsgált készítmények biológiai elérhetőségét meghatározni.

Az átlagos plazma szintek az összehasonlított készítményhez képest a koncentráció-idő görbén:



5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei:

Acut toxicitás: A glibenclamid acut és chronicus toxicitása rendkívül kicsi volt az állatkísérletekben. Az orálisan adott szer LD₅₀-e patkányban, egérben és tengeri malacban több, mint 15 g/testsúlykg volt, és több, mint 10 g/testsúlykg nyulakban és vizslákban.

Chronicus toxicitás: A glibenclamide tartósan 0,2–20,0 mg/testsúlykg adagokban 45 napnál hosszabb ideig (max. 9 hétig) patkányoknak és több, mint 18 hónapig kutyáknak adva sem eredménye-

zett toxicitást, sem makroszkópos, sem mikroszkópos szervi elváltozást, vagy eltérést a klinikai paraméterekben.

Tumorkeltő és mutagen hatás: Mutagén hatást nem találtak az eddig végzett különböző *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban (Ames teszt, micronucleus teszt), rákkeltő hatását eddig nem vizsgálták.

Reproductio toxicitás: Hím és nőstény patkányokkal végzett fertilitási kísérletekben 15 g/testsúlykg-ig terjedő dózisokban a szer nem fejtett ki gátló hatást a fertilitásra. Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatokban az érzékeny organogenezist vizsgálva nem találtak mutagenitásra, teratogenezisre vagy embriotoxicitásra utaló jeleket. Csak a nagyon nagy dózisok, amelyek a patkányban és egérben pharmacológiailag aktív koncentrációnál több, mint 10000-szer magasabbak voltak, lehetett kimutatni embryotoxicus hatást, így intrauterin foetális halálózást és/vagy az absorpció arány kismértékű növekedését nyulakban, patkányokban és egerekben.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása: Ponceau 4R (E124), magnézium-sztearát, lecsapott szilícium-dioxid, metil-hidroxi-etil-cellulóz, burgonyakeményítő, laktóz-monohidrát (63,99 mg).

6.2 Inkompatibilitások: Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: Különleges tárolást nem igényel.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Berlin-Chemie AG.
Menarini Csoport

229./ Micardis Plus 40/12,5 mg tabletta 28x forgalomba hozatala és ismertetése

A *Hungaropharma Rt.* megkezdi a

Micardis Plus 40/12,5 mg tabletta 28x EU/1/02/213/002

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	40 mg telmisartan és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.
Leírás:	Piros és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tabletta, mélynyomású H4 kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.
Csomagolás:	28 tabletta Poliamid/alumínium/PVC buborékfóliában.
Lejárató idő és tárolási körülmények:	3 év, eredeti csomagolásban, nedvességtől védve.
Hatásereőségjelzés:	☒ (egykeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	17096
Régi kódszám:	M3711
Vámtarifa szám:	3004901902
Beszerzési ár:	3.860,- Ft.
TB támogatás mértéke:	TFX
	összege: 2.490,- Ft.
Fogy. ár:	4.979,- Ft.
Nagyker. ár:	4.053,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Micardis Plus 40/12,5 mg tabletta **Alkalmazási előírás**

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 40 mg telmisartan és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként. A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. Gyógyszerforma: Tabletta.

Piros és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tabletta, mélynyomású H4 kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: Esszenciális hipertonia kezelése.

A MicardisPlus állandó összetételű (40 mg telmisartant és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény, melynek alkalmazása abban az esetben javasolt, ha telmisartan monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja:

Felnőttek: A MicardisPlus tablettát naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések közötti időben, kevés folyadékkal kell bevenni. Alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmisartannal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön egyénre szabottan meghatározni. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- MicardisPlus 40/12,5 mg tabletta adható, ha Micardis 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.
- MicardisPlus 80/12,5 mg tabletta adható, ha Micardis 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.

Veseműködés zavarai: Időszakosan ajánlott ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Májműködés zavarai: Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy MicardisPlus 40/12,5 mg tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása. A tiazid-diuretikumokat besűrűlt májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Időskor: Nem szükséges módosítani az adagolást.

Gyermekkor és serdülőkor: Gyermekkorban és serdülőkorban 18 éves korig nem bizonyított a MicardisPlus tabletta biztonságos alkalmazhatósága és hatékonysága.

4.3 Ellenjavallatok:

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység (a segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban);
- más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék);
- a terhesség második és harmadik trimesztere és a szoptatás (lásd 4.6 Terhesség és szoptatás);
- cholestasis és az epeutak obstruktív rendellenességei;
- súlyos májműködési zavar;
- súlyos veseműködési zavar (kreatinin clearance <30 ml/perc);
- refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Májkárosodás: a MicardisPlus tabletta nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 Ellenjavallatok), ugyanis a telmisartan javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegekben a telmisartan hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, besűrűlt májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegekben körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával.

Renovascularis hypertonia: kétoldali artéria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekllel való kezelés súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

Veseműködés zavara és vesetranszplantáció: a MicardisPlus nem adható súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin clearance <30 ml/perc) (lásd 4.3 Ellenjavallatok). Veseátültetésen nemrégiben átesett betegekben nincsenek tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők MicardisPlus kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakra ellenőrizni a szérumban kálium, kreatinin és húgysav szintjét. Vesekárosodásban a tiazid-diuretikumok adása kapcsán azotaemia fordulhat elő.

Csökkent intravasculáris volumen: symptomaticus hipotenzió léphet fel, különösen a gyógyszer első adagja után azon betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózísú diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, illetve hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a MicardisPlus adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell.

Egyéb a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok: olyan betegekben, akiknek a vascularis tónusa és a vese-funkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestív szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az artéria renalis stenosisát), más, e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés során akut hipotenziót, hyperazotaemiát, oliguriát vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek.

Primer aldosteronismus: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása.

Aorta- és mitralis stenosis hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia: más vazodilatátorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aorta-stenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia esetén.

Anyagcsere- és endokrin hatások: a tiazidok csökkenthetik a glükóz-toleranciát. Diabetesben az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagjának módosítása válhat szükségessé. A latens diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal, a MicardisPlus tablettában található, 12,5 mg-os adagokkal kapcsolatosan alig vagy egyáltalán nem észleltek ilyen hatást. A tiazid-kezelés során hyperuricaemia, illetve típusos köszvényes roham alakulhat ki.

Elektrolit-egyensúly zavar: mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum-elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl. émelygés, hányás (lásd a 4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások).

- **Hypokalaemia:**

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmisartan csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrózisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen per os elektrolit-bevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH kezelés esetén (lásd 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

- **Hyperkalaemia:**

Ezzel ellentétben, a MicardisPlus telmisartan komponense angiotenzin II (AT₁) receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a MicardisPlus alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a beszűkült veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, illetve káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni Micardis Plus-t szedő betegeknek (lásd 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

- **Hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis:**

Nincs arra bizonyíték, hogy a MicardisPlus csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-okozta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korigálni.

- **Hypercalcaemia:**

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, illetve a szérum kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idéz-

hetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

- **Hypomagnesaemia:**

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

Szorbit: Egy MicardisPlus 40/12,5 mg tablettá 169 mg szorbitot tartalmaz, ezért hereditær fruktóz- intoleranciában nem alkalmazható.

Etnikai különbségek: Egyéb angiotenzin-antagonistákhoz képest a telmisartan láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegekben. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertoniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

Egyéb: Miként más antihypertensív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

Általános: Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegeken systemas lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:

Lítium: A szérum lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, illetve toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin konvertáló enzim gátlót együttesen adtak. Nagyon ritkán angiotenzin II receptor antagonisták adásakor is beszámoltak erről. Továbbá a tiazid-diuretikumok csökkentik a lítium renalis clearance-ét, így a MicardisPlus egyidejű alkalmazásakor fokozódhat a lítium toxicitása. Ezért lítium és MicardisPlus együttes adása csak szigorú orvosi ellenőrzés mellett engedhető meg és nem ajánlott. Ha elengedhetetlen ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérum lítium szintjét monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a kálium-ürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, nátrium, szalicilsav és származékai): Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmisartan kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potencirozhatják a hidroklorotiazid szérum káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, kálium-visszatartó diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium): Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmisartan kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérum káliumszintjét (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint zavara befolyásolja: Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a MicardisPlus-t ilyen gyógyszerekkel (pl. digitális glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, torsades de pointes kamrai tachycardiát okozó készítményekkel (köztük egyes antiarrhythmiaszerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis torsades de pointes kialakulására hajlamosít:

- Ia osztályú antiarhythmiás szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- III osztályú antiarhythmiás szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid),
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol),
- egyéb szerek: (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv, halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vinkamin iv.)

Digitálisz glikozidok: a tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Egyéb vérnyomáscsökkentők: a telmisartan fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihypertensivumok vérnyomáscsökkentő hatását. **Alkohol, barbiturátok, altatók, antidepresszánsok:** az ortosztikus hipotenzió potenciózása előfordulhat.

Baklofen, amifosztin: a vérnyomáscsökkentő hatás potenciózása előfordulhat.

Antidiabetikumok orális készítmények és inzulin: az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések). **Metformin:** körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid okozta esetlegesen funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktát acidosis veszélye miatt.

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

Nem-szteroid gyulladásgátlók: a nem-szteroid gyulladásgátlók egyes betegeknél csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását. Időskorban és dehidráció esetén fokozott az akut veseelégtelenség kialakulásának kockázata, ezért a kezelés kezdeti szakában ajánlatos monitorozni a veseműködést.

Presszoraminok (pl. norepinefrin): a presszoraminok hatása csökkenhet.

Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin): a hidroklorotiazid potenciózhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

Köszvény elleni szerek (probenecid, szulfipirazon és allopurinol): a hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérumsav szintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

Kalciumsók: a tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérumsav kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérumsav kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

β -blokkolók és diazoxid: a tiazidok fokozhatják a β -blokkolók és a diazoxid vércukorszint emelő hatását.

Anticholinerg szerek (pl. atropin, biperiden): a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid-diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin: a tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

Citosztatikumok (pl. ciklofoszfamid, metotrexát): a tiazidok a renális kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citosztatikumok myelosuppressív hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás:

Terhesség (lásd 4.3 Ellenjavallatok): nincs elegendő adat a MicardisPlus alkalmazásáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben nem bizonyult teratogénnek, foetotoxikus hatást azonban kifejtett. Ezért elővigyázatosságból a terhesség első trimeszterében nem ajánlott a MicardisPlus alkalmazása.

Terhesség tervezése esetén át kell térni más, megfelelő vérnyomáscsökkentő alkalmazására.

A terhesség második és harmadik trimesztere alatt alkalmazott, a renin-angiotenzin-angioszteron rendszerre közvetlenül ható gyógyszerek károsíthatják a fejlődő magzatot, sőt halálát is okozhatják. Ennek megfelelően, a terhesség második és harmadik trimeszterében a MicardisPlus ellenjavallt. Abban az esetben, ha a kezelés ideje alatt ismerik fel a terhességet, mielőbb abba kell hagyni a készítmény alkalmazását.

A tiazidok átjutnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. A magzatban elektrolit-zavarokat, és esetleg más, felnőttekben megfigyelt rendellenességeket is előidézhetnek. Tiazidokkal kezelt anyák újszülöttjeiben thrombocytopeniáról, továbbá foetális vagy neonatalis icterus kialakulásáról számoltak be.

Szoptatás (lásd 4.3 Ellenjavallatok): A MicardisPlus alkalmazása kontraindikált szoptatás alatt, mivel nem ismert, hogy a telmisartan kiválasztódik-e az anyatejbe. A tiazidok bejutnak az anyatejbe, és gátolhatják a tejelválasztást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni gépjárművezetéskor vagy gépek üzemeltetésékor, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés során olykor szédülés és álomság léphet fel.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: Fix dózisu kombináció A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a MicardisPlus-t szedők és a csak telmisartannal kezelték között hasonló volt az 1471 betegben végzett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban, melyekben a betegek vagy telmisartant és hidroklorotiazidot (n = 835), vagy csak telmisartant kaptak (n = 636). A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva – melyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmisartan + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő (p \leq 0,05). Olyan mellékhatások, melyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, a MicardisPlus alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori (\geq 1/10), gyakori (\geq 1/100, <1/10), nem gyakori (\geq 1/1000, <1/100), ritka (\geq 1/10000, <1/1000), nagyon ritka (<1/10000)

Vegetatív idegrendszer:

Gyakori: impotencia

A szervezet egészét érintő, általános mellékhatások:

Gyakori: hátfájalom, influenzaszerű panaszok, fájdalom

Nem gyakori: allergia, alsó végtagi fájdalom

Központi és perifériás idegrendszer:

Gyakori: szédülés, vertigo

Gyomor-bélrendszer:

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, gastritis

Nem gyakori: gyomor-bélpanaszok

Anyagcsere, táplálkozási rendszer:

Gyakori: hypercholesterolaemia, hypokalaemia
Nem gyakori: beállított diabetes felborulása, hyperuricaemia

Vázizom rendszer:

Gyakori: arthralgia, arthrosis, myalgia

Pszichiátriai zavarok:

Gyakori: szorongás

Légzőszervi:

Gyakori: bronchitis, pharyngitis, sinusitis, felső légúti fertőzés

Bőr és bőrfüggelékek:

Gyakori: ekzema
Nem gyakori: bőr-rendellenességek

Húgyutak:

Gyakori: húgyúti fertőzés

Más angiotenzin II antagonistákhoz hasonlóan angiooedema, urticaria és hasonló reakciók előfordultak.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei: A telmisartan + hidroklorotiazid kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során észlelt laboratóriumi paraméter-változásokat lásd előbb (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

További tudnivaló az egyes hatóanyagokról: A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások MicardisPlus tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

Telmisartan: A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebo-t kapó és a telmisartannal kezelt betegeknek.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmisartannal kezelt betegekben (41,4 %) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9 %). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok 5788, telmisartannal kezelt hipertóniás résztvevője esetében szerzett tapasztalatokat tükrözik:

A szervezet egészét érintő, általános mellékhatások:

Gyakori: hátfájás (pl. ischialgia), mellkasi fájdalom, influenzaszerű panaszok, fertőzésre utaló tünetek (pl. húgyúti infekciók mint cystitis)

Nem gyakori: látászavar, fokozott verejtékezés

Központi és perifériás idegrendszer:

Nem gyakori: vertigo

Gyomor-bélrendszer:

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, gyomor-bélpanaszok

Nem gyakori: szájszárazság, flatulencia

Vázizom rendszer:

Gyakori: arthralgia, lábszárgörcs, alsó végtagi fájdalom, myalgia

Nem gyakori: tendinitisre utaló panaszok

Pszichiátriai zavarok:

Nem gyakori: szorongás

Légzőszervi:

Gyakori: felsőlégúti fertőzés mint pharyngitis, sinusitis

Bőr és bőrfüggelékek:

Gyakori: bőr-rendellenességek mint ekzema
Ezenkívül, a telmisartan forgalomba hozatalát követően ritkán észlelték a következőket: erythema, pruritus, ájulás, álmatlanság, depresszió, gyomorpanaszok, hányás, hipotenzio, bradycardia, tachycardia, dyspnoe, eosinophilia, thrombocytopenia, gyengeség, a kezelés hatástalansága.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei: A kezelés ideje alatt olykor a haemoglobinszint csökkenését vagy a húgysavszint emelkedését figyelték meg, ami gyakrabban fordult elő telmisartan kezelés alatt, mint a placebo kezelés alatt. A kreatinin-szint emelkedését és a májenzimek aktivitásának fokozódását is megfigyelték telmisartan kezelés alatt, azonban ezen laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek megváltozása a placebo-csoporthoz hasonló vagy annál kisebb gyakorisággal fordult elő (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Hidroklorotiazid: A hidroklorotiazid volumenhiányt okozhat, illetve súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Hidroklorotiazid monoterápia során a következő mellékhatásokat észlelték:

Gyomor-bélrendszer: anorexia, étvágytalanság, gyomor-irritáció, hasmenés, székrekedés, sialadenitis, pancreatitis

Máj-epeutak: icterus (intrahepaticus cholestasisos sárgaság)

Szem: xanthopsia, a látás átmeneti elhomályosulása

Vér és nyirokrendszer: leukopenia, neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia, aplasticus anaemia, haemolyticus anaemia, csontvelő depresszió

Bőr és bőr alatti szövetek: fényérzékenységi reakciók, bőrküütés, lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus aktiválódása, urticaria, necrotizáló angitis (vasculitis, cutan vasculitis), anaphylaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis

Általános tünetek: láz

Légzőszervek: respiratorikus distress (pl. pneumonitis és tüdőödéma)

Vese és húgyutak: veseműködési zavarok, interstitialis nephritis

Vázizom rendszer: izomgörcsök, izomgyengeség

Idegrendszer: nyugtalanság, szédülékenység, vertigo, paraesthesia

Érrendszer: ortosztatis hipotenzio

Szív: szívritmuszavarok

Pszichiátriai zavarok: alvászavarok, depresszió

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei: Hyperglykaemia, glycosuria, hyperuricaemia, elektrolit-zavarok (pl. hyponatraemia és hypokalaemia), hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia.

4.9 Túlادagolás: A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés a bevitel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásúnak bizonyulhat túlادagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin-szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hipotenzio kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit-és folyadékpótlást kell alkalmazni.

A telmisartan túlادagolása után leginkább hipotenzio és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardia is felléphet. A hidroklorotiazid túlادagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloroemiát) és dehydratiót idéz elő. A túlادagolás leggyakoribb tünete a nausea és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitális glikozidok, illetve egyes antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

A telmisartan túladagolásáról nincsenek humán adatok. A telmisartan hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben alkalmas a keringésben lévő hidroklorotiazid eltávolítására.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: ATC kód: C09D A07
Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták és diuretikumok.

A MicardisPlus az angiotenzin II receptor antagonistá temisartan és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A MicardisPlus naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

A telmisartan per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, I-es típusú (AT₁) receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmisartan leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁ receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁ receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁ receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmisartan emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteron szintjét; nem gátolja a plazma renin aktivitás át, és nem blokkolja az ionszotornákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciálja.

Egészséges önkéntesekben 80 mg telmisartan adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmisartan első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4–8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomás csökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, illetve közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentráció aránya egyenletesen 80 % felett maradt 40 mg-os, illetve 80 mg-os dózisok alkalmazása esetén placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertóniás betegekben a telmisartan a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmisartan vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihypertensívumokétól (ezt igazolják a telmisartan és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmisartan alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkező telmisartanul kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE inhibitorot adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihypertensív kezelést hasonlították össze.

A telmisartan mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg ismeretlen.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renalis tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium és a klorid ürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma renin aktivitást, valamint az aldoszteron kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége; csökken a szérum káliumszint. A tiazidokkal együtt adott telmisartan – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja a vizelethajtók káliumürítést fokozó hatását. Hidroklorotiazid adása után 2 órán belül jelentkezik, kb. 4 óra elteltével tetőzik, és kb. 6–12 órán keresztül megmarad a diuretikus hatás.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

A fix dózisú, kombinációban alkalmazott telmisartan/hidroklorotiazid kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: Egészséges önkéntesekben azt tapasztalták, hogy a hidroklorotiazid és a telmisartan együttadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás: Telmisartan: per os alkalmazva, a telmisartan plazmaszintje 0,5–1,5 órával a bevétel után éri el a csúcserőket. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42 %, 160 mg adása után 58 %. A táplálék kismértékben csökkenti a telmisartan biohasznosulását, 40 mg-os tablettá adása után kb. 6 %-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19 %-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, illetve étkezés közben alkalmazott telmisartan plazmakoncentrációja között. Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmisartan terápiás hatását. A per os alkalmazott telmisartan farmakokinetikája a 20–160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével aránytalanul emelkedik a plazmaszint (a C_{max} és az AUC értéke). Ismételt adagolás esetén a telmisartan nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a Micardis Plus-t per os alkalmazva kb. 1–3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid plazma csúcskoncentrációja. A kumulatív renalis kiválasztás alapján a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60 %-os.

Megosztás: a telmisartan nagymértékben (>99,5 %) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az gggg1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat (V_{dss}) hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68 %-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

Biotranszformáció és elimináció: Telmisartan: az intravénásan vagy per os adott, ¹⁴C-izotóppal jelzett telmisartan alkalmazott dózisának túlnyomó része (>97 %) az epébe választódott ki és a széklettel ürült; a vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A telmisartan glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológailag inaktív acil-glükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmisartan egyetlen azonosított metabolitja. ¹⁴C-izotóppal jelzett telmisartan egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11 %-a származik a glükuronidtól. A telmisartan metabolizmusában nem vesznek részt a cytochrom P₄₅₀ izoenzimek. A

per os alkalmazott telmisartan teljes plazma-clearance-e >1500 ml/perc. A terminális eliminációs felezési idő >20 óra volt.

Hidroklorotiazid: a hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik, szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A per os adag kb. 60 %-a 48 órán belül változatlan formában kiürül a szervezetből. A renális clearance kb. 250–300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10–15 óra.

Különleges betegcsoportok:

Időskor: 65 évesnél fiatalabb, illetve idősebb betegekben a telmisartan farmakokinetikája nem különbözik.

Nemek: a telmisartan plazmaszintje nőkben 2–3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, illetve gyakrabban jelentkezne ortosztatikus hipotenzió. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

Vesebetegek: a telmisartan eliminációjában nincs szerepe a renális kiválasztásnak.

Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance 30–60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján, beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmisartan hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazide eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin clearance esetén, a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

Májbetegek: májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100 %-ig fokozódhat a telmisartan abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok eredményei:

A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmisartant és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenzív patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, melyek ismertek az angiotenzin konvertáló enzim gátlókkal és angiotenzin II receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is, a következők voltak: a vörösvérsejt jellemzők (vörösvérsejtszám, haemoglobinszint és haematocrit érték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamid-nitrogén- és a kreatinin-szint emelkedése), a plazma

renin aktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya károsodás. A gyomor-laesiók élettani sóoldat per os adásával és az állatok csoportos elhelyezéseivel megelőzhető vagy legalább is mérsékelhetőek voltak. Kutyában a vesetubulusok kitérülését és atrophiját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmisartan farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

A telmisartan *in vitro* kísérleteken nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, illetve rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellen. Mindazonáltal, a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy fokozná a daganatképződés gyakoriságát.

A telmisartan/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 Terhesség és szoptatás.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Laktóz-monohidrát,
magnézium-sztearát,
kukoricakeményítő, meglumin,
mikrokristályos cellulóz,
povidon (K25),
vörös vasoxid (E172),
nátrium-hidroxid,
karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú),
szorbit (E420).

6.2 Inkompatibilitások: Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése:

14 tableta,
28 tableta,
56 tableta,
98 tableta Poliamid/alumínium/PVC buborékfóliában
28x1 tableta, Poliamid/alumínium/PVC adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások: Szórványosan észlelték a buborékfólia külső és belső rétegének szétválását a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben beavatkozásra nincs szükség.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Boehringer Ingelheim International GmbH.

230./ Mizapin filmtabletták forgalomba hozatala és ismertetése

A Hungaropharma Rt. megkezdi a

Mizapin 15 mg filmtabletta 30x OGYI-T: 9779/01
Mizapin 30 mg filmtabletta 30x OGYI-T: 9780/01

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	15 mg, illetve 30 mg mirtazapin filmtablettánként.	
Leírás:	15 mg: kerek, sárga, domború felületű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „9” felezővonal „3” jelöléssel, a másik oldalán mélynyomású „7206” jelöléssel ellátva. 30 mg: kerek, vörösbarna, domború felületű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „9” felezővonal „3” jelöléssel, a másik oldalán mélynyomású „7207” jelöléssel ellátva.	
	15 mg:	30 mg:
átmérője:	6,9 mm	9,13 mm
magassága:	3,1–4,1 mm	3,9–4,9 mm
Csomagolás:	30 filmtabletta színtelen, átlátszó PVC/PVdC//Alu buborékfóliában, dobozban.	
Lejárató idő és tárolási körülmények:	3 év, különleges tárolást nem igényel.	
Hatásereőségjelzés:	✘ (egykeresztes), erőshatású.	
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.	

A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről szóló rendelet 12/d. pontja értelmében **„Egyéb készítményekre - 4-6 hét kezelést követően is - dokumentáltan terápiareszistens súlyos depresszióban szenvedő beteg részére a pszichiáter szakorvos vagy javaslata alapján - a javaslat keltétől számított hat hónapon át - a kezelőorvos**

emelt indikációhoz kötött (90 %) vagy meghatározott összegű támogatással rendelhető.

Az árközlés a 2005. július 1-jétől érvényes árakra vonatkozik.

	Mizapin filmtabletta 30x	
	15 mg	30 mg
SAP kódszám:	17063	17066
Régi kódszám:	M3706	M3707
Vámtarifika szám:	3004901902	
Beszerezési ár:	2.313,- Ft.	4.626,- Ft.
TB támogatás mértéke:	50 %	50 %
összege:	1.526,- Ft.	2.984,- Ft.
Eü. támogatás mértéke:	TFX	TFX
összege:	2.747,- Ft.	5.370,- Ft.
Fogy. ár:	3.052,- Ft.	5.967,- Ft.
Nagyker. ár:	2.443,- Ft.	4.857,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Mizapin 15 mg filmtabletta
Mizapin 30 mg filmtabletta Alkalmazási előírás módosítása

2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 15 mg, illetve 30 mg mirtazapin filmtablettánként.

3. Gyógyszerforma:

Filmtabletta.
15 mg: kerek, sárga, domború felületű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „9” felezővonal „3” jelöléssel, a másik oldalán mélynyomású „7206” jelöléssel ellátva.

30 mg: kerek, vörösbarna, domború felületű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „9” felezővonal „3” jelöléssel, a másik oldalán mélynyomású „7207” jelöléssel ellátva.

4. Klinikai adatok:

4.1 Terápiás javallatok: Major depresszió kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás: A tablettá per os adható. Egészenben (szétrágás nélkül), szükség esetén folyadékkal kell lenyelni.

Felnőttek: A hatásos napi adag általában 30–45 mg. A kezdő adag 15 mg, amit az optimális klinikai hatás eléréséig kell növelni.

Gyermekek: A mirtazapin hatékonyságát és biztonságosságát ebben a korcsoportban nem bizonyították, ezért gyermekgyógyászati alkalmazása nem javallt.

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegekben csökkenhet a mirtazapin clearance-e, ezt a készítmény rendelésekor figyelembe kell venni.

A mirtazapin hosszú (20–40 óras) felezési ideje miatt kifejezetten alkalmas napi egyszeri adagolásra. A napi adagot lehetőleg egyszerre, az esti lefekvéskor kell bevenni, de a napi adag két egyenlő részletben (reggel és este) is bevehető.

A kezelést 4–6 hónapos panasz- és tünetmentesség eléréséig kell folytatni. Ezt követően fokozatosan csökkenthető a mirtazapin adagja. Megfelelő dózis adása esetén a terápiás hatásnak 2–4 héten belül mutatkoznia kell. Ha ez nem kielégítő, a maximális javasolt szintre növelhető a gyógyszeradag. Ha ennek alkalmazása sem eredményez javulást 2–4 héten belül, abba kell hagyni a mirtazapin adását.

4.3 Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység.

Mánia (mániás-depressziós betegek a mániás fázisba kerülhetnek). Akut alkohol-, altatószer-, analgetikum-, illetve pszichofarmakon intoxikáció. MAO-bénítókval való egyidejű, illetve utáni 14 napon belüli alkalmazás.

Kóros vérképeltváltozások.

- Akut delírium.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gyermekek.
- Szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Az antidepresszívumok többségének alkalmazása során beszámoltak – általában granulocytopenia vagy agranulocytosis képében megnyilvánuló – csontvelő-depresszióról. Ez rendszerint 4–6 hetes kezelés után alakul ki és a kezelés befejezése után megszűnik. A mirtazapin hatásait értékelő klinikai vizsgálatok résztvevőin ritkán, de úgyszintén észleltek reverzibilis agranulocytosist. A kezelőorvosnak éberrel figyelnie kell az agranulocytosis kialakulására figyelmeztető panaszokat (láz, torokfájás, stomatitis) és más, fertőzésre utaló tüneteket. Ezek észlelésekor abba kell hagyni a kezelést, és részletes vérképvizsgálatot kell végezni.

A következő állapotok fennállása esetén körültekintően kell végezni a dózisztírlást, illetve rendszeresen és alaposan ellenőrizni kell a betegek állapotát:

- epilepszia és organikus agyi tünetcsoport (a klinikai tapasztalatok szerint mirtazapinnal kezelt betegekben ritkán lépnek fel convulsiók),
- vese- vagy májelégtelenség,
- szívbetegségben (pl. ingerületvezetési zavarok, angina pectoris, akut myocardialis infarctus) a szokványos óvintézkedések szükségesek, illetve körültekintően kell alkalmazni az egyidejűleg adandó szereket,
- hypotonia.

Egyéb antidepresszívumokhoz hasonlóan a mirtazapint is körültekintően kell alkalmazni a következő esetekben:

- a vizeletürítés zavarai (pl. prostata hypertrophiában), mindazonáltal a mirtazapin rendkívül gyenge antikolinerg aktivitása miatt csekély a vizelet-elakadás kockázata,
- heveny szűk csarnokzúgú glaucomában és az intraoculáris nyomás fokozódása esetén – az imént említett okból ezekben az állapotokban is csekély a szövődmények kockázata,
- diabetes mellitusban.

Icterus kialakulásakor abba kell hagyni a mirtazapin adását.

Ezen kívül, az antidepresszívumok alkalmazására általában érvényes szabályoknak megfelelően a következőkre is ügyelni kell:

- Schizophreniában és más pszichosisokban az antidepresszívumok súlyosbíthatják a pszichotikus megnyilvánulásokat és felerősíthetik a paranoid gondolkodást.
- A mirtazapin a pszichosis maniaco-depressiva depressziós fázisában lévő betegeket mániás fázisba billentheti át.
- Az öngyilkosság veszélye miatt – ami különösen a kezelés kezdeti szakában jelentős – nem szabad túlságosan nagy számú tablettát egyszerre kiadni a betegnek.
- Bár antidepresszáns-függőség nem alakul ki, a kezelés hirtelen abbahagyása után émelygés, fejfájás és rossz közérzet jelentkezhet.
- Idős betegek gyakran érzékenyebben reagálnak a gyógyszerekre – mindenekelőtt az antidepresszívumok mellékhatásaira. Bár a klinikai vizsgálatok idős résztvevői körében nem fordultak elő sürűbben mellékhatások, az ezidáig összegyűjtött tapasztalatok korlátozottak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: *In vitro* kísérleti eredmények alapján a mirtazapin rendkívül gyengén, kompetitív mechanizmussal gátolja a citokrom P₄₅₀ enzimrendszer CYP1A, CYP2D6, és CYP3A enzimeinek működését. A mirtazapin zömét a CYP2D6 és a CYP3A4, továbbá kisebb mértékben a CYP1A2 enzim bontják le. Egy egészséges önkénteseken elvégzett gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat során a CYP2D6 gátlószereként ható paroxetin nem módosította a mirtazapin steady state farmakokinetikai jellemzőit. Nem ismert, hogy CYP3A4-gátló gyógyszer hatására *in vivo* miképpen változik a mirtazapin farmakokinetikája. Ezért a CYP3A4 aktivitását erőteljesen gátló gyógyszereket (pl. HIV-protease inhibitorok, azol-származék antimikotikumok, eritromicin és nefazodon) mirtazapinnal kezelt betegeken körültekintően kell alkalmazni.

A CYP3A4-induktor karbamazepin hatására nagyjából a kétszeresére fokozódik a mirtazapin clearance-e és ennek megfelelően 45–60%-kal csökken a plazmaszintje. Ily módon, a mirtazapin-kezelést karbamazepinnel vagy egyéb gyógyszermetabolizáló enzimeket indukáló szerrel (pl. rifampicin, fenitoin) kiegészítve valószínűleg helyénvaló megemlíteni, illetve az induktor adásának abbahagyásakor ismét csökkenteni a mirtazapin adagját.

A tablettát cimetidinnel együtt bevéve 50%-kal nőtt a mirtazapin biohasznosulása. Ennek megfelelően, a cimetidin adagolásának elkezdésekor a mirtazapin adagjának csökkentése, a cimetidin elhagyásakor pedig növelése válhat szükségessé.

Egy *in vivo* gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat során a mirtazapin nem befolyásolta a risperidon vagy a (CYP2D6 szubsztrát) paroxetin, a (CYP3A4 szubsztrát) karbamazepin, az amitriptilin és a cimetidin farmakokinetikáját. Mirtazapin és lítium kombinációjával kezelt betegeken nem észleltek klinikai vagy farmakokinetikai változásokat.

A mirtazapin potencirozhatja az alkohol központi idegrendszeri működéseket gátló hatását, ezért tanácsolni kell a betegeknél, hogy a kezelés ideje alatt mellőzzék az alkoholfogyasztást.

A mirtazapin nem adható együtt MAO-gátlókkal, illetve az utóbbiak adásának beszüntetését követő 2 héten belül.

A mirtazapin potencirozhatja a benzodiazepinek gátló hatását, ezért egyidejű alkalmazásuk esetén körültekintően kell eljárni.

4.6 A terhesség és a szoptatás: Bár állatkísérletekben nem észleltek toxikológiai szempontból számottevő teratogén hatást, nem bizonyított, hogy a mirtazapin biztonságosan adható-e a terhesség ideje alatt. Ennek megfelelően, terhes nőknek csak abban az esetben adható, ha ez feltétlenül szükséges.

A fogamzóképes korú nőbetegeknek a kezelés ideje alatt megfelelő fogamzásgátló eljárással kell védekezniük.

Állatkísérletes adatok alapján a mirtazapin csak rendkívül csekély mennyiségben választódik ki az anyatejbe. Ennek ellenére, megfelelő humán adatok hiányában, nem javallt szoptató anyáknak adni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: Alkalmazásának első szakaszában – egyénenként meghatározandó ideig – járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos! A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.

4.8 Mellékhatások: A depressziós betegeken jelentkező panaszok és tünetek tetemes hányadát maga a betegség idézi elő. Olykor nehéz megállapítani, hogy erről, vagy a mirtazapin-kezelés következményéről van-e szó.

A mirtazapin alkalmazása során leggyakrabban észlelt mellékhatások:

- étvágyfokozódás és súlygyarapodás, oedema,
- álomosság/szedáció (ami összpontosításvárat okozhat) – ez rendszerint a kezelés első néhány hetében lép fel. (Meggjegyzendő, hogy a gyógyszeradag csökkentése általában nem mérsékli a szedációt, az antidepresszív hatást viszont gyengítheti.)

- szédülés,
- fejfájás.

Szórványosan a következők is előfordulhatnak:

- (orthostatikus) hypotonia,
- mania,
- convulsiók, tremor, myoclonus,
- heveny csontvelő-depresszió [eosinophilia, granulocytopenia, agranulocytosis, aplasztikus anaemia és thrombocytopenia] (lásd 4.4),
- a szérum transzamináz-aktivitás fokozódása,
- bőrkiütés,
- fonákérzések,
- nyughatatlan lábak.

4.9 Túladagolás: A (továbbra is csekély mennyiségű) tapasztalat szerint a mirtazapin túladagolás következményei általában enyhék. A beszámolók szerint a központi idegrendszeri működések elnyomása, desorientatio, elhúzódo szedáció lép fel bradycardia, továbbá csekély mértékű vérnyomás-emelkedés vagy -süllyedés kíséretében.

Túladagolás esetén gyomormosást kell végezni, majd tüneti kezelést alkalmazni és megfelelő módszerekkel támogatni az életfontosságú működéseket.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

ATC: N06A X11

A mirtazapin antidepresszívum, major depressziós epizódok kezelésére adható. Anhedonia, pszichomotoros gátoltság, alvászavar (korai ébredés) és testsúlycsökkenés esetén nagyobb eséllyel bizonyul kedvező hatásának a kezelés. Ez várható továbbá érdektelenség, öngyilkossági gondolatok és kedélyhullámozás (a reggelhez képest esténként derűsebb a beteg hangulata) esetén is. A mirtazapin terápiás hatása általában 1–2 hetes kezelés után válik észlelhetővé.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok: A mirtazapin centrálisan ható szer, ami a preszinaptikus α_2 -receptorok működését gátolva fokozza a noradrenerg és a szerotonerg neurotranszmissziót. Az utóbbi bizonyosan 5-HT₁-receptorok közvetítésével érvényesül, ugyanis a mirtazapin az 5-HT₂- és 5-HT₃-receptorokat egyaránt blokkolja. Feltételezik, hogy a mirtazapin mindkét enantiomerje hozzájárul az antidepresszív hatáshoz: az S(+) az α_2 - és 5-HT₂-receptorok, az R(-) az 5-HT₃-receptorok gátlása révén.

A mirtazapin szedatív hatása H₁-antagonista aktivitására vezethető vissza. A betegek általában jól tolerálják. Terápiás dózisban gyakorlatilag nincs antikolinerg hatása és szinte egyáltalán nem hat a szív-érrendszerre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: A per os alkalmazott mirtazapin tablettá hatóanyaga rövid idő alatt és jól felszívódik a tápcsatornából (biohasznosulása kb. 50 %-os), plazmaszintje kb. 2 óra múlva éri el a csúcskoncentrációt. A szisztémás keringésbe felszívódott mirtazapin kb. 85 %-a plazmafehérjékhez kötődik. Eliminációs felezési ideje átlagosan 20–40 óra (esetenként hosszabb, akár 65 órás felezési időt is mértek), fiatal férfiakban rövidebb.

Hosszú felezési ideje miatt naponta egyszer adható. A steady state farmakokinetikai viszonyok kialakulása 3–4 napot vesz igénybe, ezt követően már nem kumulálódik a szervezetben. A javasolt dózistartományban lineárisan változnak a farmakokinetikai jellemzői, melyeket az egyidejűleg fogyasztott táplálék egyáltalán nem befolyásol.

A mirtazapin nagymértékben metabolizálódik a szervezetben, majd néhány napon belül, a vizelettel és a széklettel ürül ki a szervezetből. Biotranszformációjának legfőbb módjai a demetiláció és az oxidáció, illetve az ezeket követő konjugáció. Emberi máj microsomákon végzett *in vitro* kísérletek eredmények alapján a citokrom P₄₅₀ enzimrendszer CYP2D6 és CYP1A2 enzimei a 8-hidroxi metabolit, míg a CYP3A4 az *N*-demetil és az *N*-oxid metabolitok képződéséért felelősek. A demetil-metabolit farmakológiai aktivitást hordoz, farmakokinetikai jellemzői feltehetően azonosak a mirtazapinével.

Beszűkült vese- vagy májműködés esetén valószínűleg csökken a mirtazapin clearance.

5.3 Preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: A mirtazapin hosszútávú biztonságosságát patkányon és kutyán elvégzett vizsgálatok, valamint a patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során nem észleltek klinikai szempontból fontos hatásokat. A génmutációs és DNS-károsodási tesztekben nem bizonyult genotoxikus hatásúnak. Az egyik, patkányon elvégzett carcinogenitási vizsgálat során a pajzsmirigyben alakult ki daganat, míg egérben, a májban keletkezett hepatocelluláris tumor. Ezeket azonban fajspecifikus hatásnak tulajdonítják – feltételezik, hogy a májenzim-induktorok nagy dózisainak hosszútávú alkalmazására adott nem genotoxikus reakció következményei.

6. Gyógyszerészeti adatok:

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Mag (15 mg): vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, povidon, kukoricakeményítő, laktóz monohidrát (113,33 mg).

Bevonat (15 mg): „Opadry 02G22555 Yellow”, (sárga vasoxid [E172], makrogol 400, makrogol 6000, titán-dioxid [E171], hipromellóz).

Mag (30 mg): vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, povidon, kukoricakeményítő, laktóz monohidrát (226,66 mg).

Bevonat (30 mg): „Opadry 02G26637 Brown”, (vörös vasoxid [E172], sárga vasoxid [E172], makrogol 400, makrogol 6000, titán-dioxid [E171], hipromellóz).

6.2 Inkompatibilitások: Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: Különleges tárolást nem igényel.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Teva Magyarország Gyógyszerforgalmazó Részvénytársaság

231./ Myoqinon 100 mg lágyzselatin kapszula 90x forgalomba hozatala

A **Hungaropharma Rt.** megkezdi a

Myoqinon 100 mg lágyzselatin kapszula 90x OGYI-T: 10011/03

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	100 mg ubidekarenon lágyzselatin kapszulánként.
Leírás:	Barna, ovális, átlátszatlan, lágyzselatin kapszulába töltött 462–537 mg töltetömegű, narancssárga, főként túrkristályokat tartalmazó paszta, lágyzselatin kapszulánként. hossza: kb. 15 mm átmérője: kb. 8 mm
Csomagolás:	90 db kapszula átlátszó PET/Al buborékfólia csomagolásban és dobozban.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	2 év, legfeljebb 30°C-on, hidegtől védve, az eredeti csomagolásban.
Hatáserősségjelzés:	nincs nem erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

Az árközlés a **2005. április 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	16939
Régi kódszám:	M3673
Vámtarifa szám:	3004901902
Beszerezési ár:	8.370,- Ft.
Fogy. ár:	10.120,- Ft.
Nagyker. ár:	8.789,- Ft.

Megjegyzés: A gyógyszerkészítmény minden egyéb előírása meg-
egyezik a 11/2005. sz. Közleményünk 198. sz. pontjában közöltekkel.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Pharma Nord Aps.

232./ Natrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldatok üvegben forgalomba hozatala és ismertetése

A *Hungaropharma Rt.* megkezdi a

**Natrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat
100 ml üvegben 20x100 ml OGYI-T: 9227/03**
**Natrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat
500 ml üvegben 12x500 ml OGYI-T: 9228/05**

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	Nátrium-klorid 0,9 g 100 ml, illetve 4,5 g 500 ml infúziós oldatban.
Leírás:	átlátszó, színtelen, steril vizes oldat.
Csomagolás:	100 ml, 500 ml, oldat színtelen infúziós üvegben. 20x100 ml, illetve 12x500 ml infúziós üveg kartondobozban.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	5 év, szobahőmérsékleten 25°C alatt tárolandó.
Hatásereőségjelzés:	nincs , nem erőhatású.
Rendelhetőség:	Egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, illetve kiadható gyógyszerkészítmények (I).

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

Natrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat üvegben

	20x100 ml	12x500 ml
SAP kódszám:	16756	16757
Régi kódszám:	M3555	M3556
Vámtarifa szám:	3004901902	
Beszerzési ár:	3.300,- Ft.	3.200,- Ft.
Fogy. ár:	4.329,- Ft.	4.198,- Ft.
Nagyker. ár:	3.465,- Ft.	3.360,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat freeflex zsákban 100 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat üvegben 100 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat PVC zsákban 100 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat freeflex zsákban 250 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat üvegben 250 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat PVC zsákban 250 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat freeflex zsákban 500 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat üvegben 500 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat PVC zsákban 500 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat freeflex zsákban 1000 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat PVC zsákban 1000 ml
Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldat PVC zsákban 2000 ml Alkalmazási előírás módosítása

2. Minőségi és mennyiségi összetétel:

Egy infúziós zsák/üveg 100 ml tartalmaz: Nátrium-klorid 0,90 g
Egy infúziós zsák/üveg 250 ml tartalmaz: Nátrium-klorid 2,25 g
Egy infúziós zsák/üveg 500 ml tartalmaz: Nátrium-klorid 4,5 g
Egy infúziós zsák 1000 ml tartalmaz: Nátrium-klorid 9,0 g
Egy infúziós zsák 2000 ml tartalmaz: Nátrium-klorid 18,0 g

A segédanyagokat lásd a 6.1. pontban.

Elektrolittartalom:

Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l
Titrálható savasság:	<1 mmol/l
Elméleti osmolaritás	308 mOsmol/l
pH	5,0–7,0

3. Gyógyszerforma: Infúziós oldat: átlátszó, színtelen, steril vizes oldat.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A készítmény a következő esetekben javallott:

- Elektrolit egyensúly helyreállítása,
- Izotóniás extracelluláris dehidráció kezelése,
- Hypovolaemia kezelése, céljából,
- Vivő-, vagy oldófoladék kompatibilis gyógyszerek parenterális beviteléhez.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja: Az oldat adása intravénás infúzióban, steril felszerelés és aszeptikus módszerek alkalmazásával történik.

A terápiás adagot és az infúzió sebességét a beteg életkora, testtömege és klinikai állapota határozza meg.

1 g nátrium-klorid 394 mg, vagy 17,1 mEq, vagy 17,1 mmol nátrium-ionnak felel meg.

A *javallott dózis* izotóniás extracelluláris dehidráció és nátriumhiány kezelése esetén:

- felnőtteknek: 500 ml – 1000 ml/24 óra
- csecsemőknek és gyermekeknek: 20–30 ml/24 óra/ttkg, kortól és teljes testtömegetől függően.

Az infúziós sebesség a beteg klinikai állapotától függ.

Amennyiben a készítmény vivőoldatként, vagy hígítás céljából kerül felhasználásra az alkalmazott mennyiség a felhasznált gyógyszer természetétől függően adagonként 50–200 ml között változhat.

Amikor a Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius készítményt más gyógyszerek parenterális beviteléhez oldófoladékként használják, az adagolást és az infúziós sebességet alapvetően a rendelt gyógyszer természete és adagolási rendje határozza meg.

4.3 Ellenjavallatok:

A készítmény nem alkalmazható víz és nátrium retenció eseteiben, különösen:

- hypervolaemia,
- hypertóniás dehidráció,
- hyperchloraemia,
- hypernatraemia,
- dekompenzált szívelégtelenség,
- acidózis,
- dekompenzált májcirrhosis fennállásakor.

Ezen felül, amikor az izotóniás nátrium-klorid oldatot vivőfoladékként alkalmazzák, figyelembe kell venni a hozzáadott gyógyszer(ek)re vonatkozó ellenjavallatokat is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Különleges figyelmeztetések: Óvatosan kell alkalmazni a készítményt magas vérnyomásban, szívelégtelenségben, ödémával, vagy ascitissel kísért hepatocelluláris elégtelenségben, perifériás, vagy tüdő ödémában, veseelégtelenségben, pre-eclampsziában, hyperaldoszteronaemiában szenvedő betegekben, vagy más, nátrium retenciával összefüggő esetekben és kezeléseknél.

A készítményt aszeptikus körülmények között kell alkalmazni.

Felhasználás előtt ellenőrizni kell a csomagolási egység sértetlenségét és az oldat tisztaságát. Minden sérült és részlegesen felhasznált egységet meg kell semmisíteni.

Elővigyázatosság az alkalmazás során: A készítményt rendszeres és gondos felügyelet mellett kell alkalmazni.

A klinikai és biológiai paraméterekeket monitorozni kell, különös tekintettel a szérum-elektrolitokra. Előfordul, hogy a koraszülöttek és időse született újszülöttek nátriumfelesleget tartanak vissza a kifejletlen vesefunkció miatt. Ezért a koraszülöttek és időse született újszülöttek esetében ismételt nátrium-klorid infúzió adására csak a nátriumszint meghatározása után kerülhet sor.

Az orvosnak meg kell vizsgálnia a hozzáadott készítmény inkompatibilitását a Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius oldattal, ellenőrizve az esetleges színváltozást és/vagy esetleg képződő üledéket, nem oldódó komplexumot, vagy kristályokat.

Bármilyen gyógyszer hozzáadása előtt ellenőrizze, hogy a pH tartomány, melyben az hatékony, megegyezik-e a 0,9 %-os nátrium-klorid oldatával (pH = 5,0–7,0).

Kérjük, olvassa el a gyógyszer csomagolásában található tájékoztatót. Amennyiben a Nátrium-klorid 0,9 % Fresenius infúziós oldathoz bármilyen gyógyszert adnak, az így előállított oldatot azonnal be kell adni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: Lásd a „4.4 Elővigyázatosság az alkalmazás során” részt.

4.6 Terhesség és szoptatás: Szükség esetén az oldat terhesség és szoptatás alatt is adható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre: Nem befolyásolja az ezekhez szükséges képességeket.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: Az izotóniás nátrium-klorid oldatok alkalmazása hypernatraemiát és hyperchloraemiát válthat ki.

Hosszú ideig perifériás vénán keresztül történő infundálása esetén thromboflebitis léphet fel.

4.9 Túladagolás: Az infúzió véletlen túladagolása esetén, a szervezet nátriumfeleslegének általános káros hatásai közé tartozik a nausea, vomitus, diarrhoea, has görcs, szomjúság érzet, csökkent nyál- és könnyképzés, izzadás, láz, tachycardia, hypertensio, veseelégtelenség, perifériás és tüdőödéma, légzés leállás, fejfájás, szédülés, nyugtalanság, ingerlékenység, gyengeség, izomrángás és -merevség, eclampsia, kóma, és exitus.

A nátrium-klorid fölös mennyiségben történő beadása hypernatraemiát okozhat és kezelését szakorvosnak kell végeznie.

A testtömeg klórfeleslege bikarbonátvesztést okoz, savképző hatással.

Amikor a nátrium-klorid 0,9 % más gyógyszerek injektálható készítményéhez oldóanyagként kerül alkalmazásra, az infúzió-túladagolás jelei és szimptomái a felhasznált adalékok tulajdonságaival lesznek kapcsolatban. Az infúzió véletlen túladagolása esetén a kezelést fel kell függeszteni, és meg kell vizsgálni, hogy mutatkoznak-e a betegen az alkalmazott gyógyszerrel kapcsolatos jelek és szimptomák.

Szükség szerint biztosítani kell a tüneti és supportív intézkedéseket.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok: ATC: B05X A03
Farmakoterápiás csoport: Vérhelyettesítő készítmények és infúziós oldatok (elektrolitok oldatai) nátrium-klorid.

Az oldat farmakodinámiás tulajdonságai megegyeznek a Na⁺ és Cl⁻ ionokéval a folyadék- és elektrolit-egyensúly karbantartása tekintetében. Az olyan ionok, mint a nátrium, keringésükhöz különféle transzport mechanizmusokat használnak, köztük a nátrium pumpát (Na-K-ATPase). A nátrium fontos szerepet játszik a neurotranszmisszióban és a szív elektrofiziológiában, továbbá a vese anyagcseréjében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: A nátrium túlnyomó részben a vesén keresztül választódik ki, de nagy mennyiségben reabszorbeálódik a vesében.

A nátrium kis mennyiségekben a széklettel és verejéssel ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: Nincs vonatkozó adat.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása: Sósav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások: Ellenőrizni kell, hogy nincs-e esetlegesen bármiféle színváltozás, oldhatatlan komplex, üledék-, vagy kristályképződés.

Bármilyen gyógyszer hozzáadása előtt ellenőrizze, hogy a pH tartomány, melyben az hatékony, megegyezik-e a 0,9 %-os nátrium-klorid oldatával (pH = 5,0–7,0).

Amennyiben ehhez az oldathoz bármilyen gyógyszert adnak, az így előállított keveréket azonnal be kell adni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam:

2 év. (Freeflex és PVC zsákban)

5 év. (infúziós üvegben)

6.4 Különleges tárolási előírások: Szobahőmérsékleten, 25°C alatt tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése:

100 ml, 250 ml, 500 ml, 1000 ml oldat két kimeneti egységgel ellátott, átlátszó, színtelen poliolefin (Freeflex) zsákban és átlátszó védőcsomagolásban.

40x100 ml Freeflex zsák kartondobozban.

20x250 ml Freeflex zsák kartondobozban.

15x500 ml Freeflex zsák kartondobozban.

10x1000 ml Freeflex zsák kartondobozban.

100 ml, 250 ml, 500 ml, oldat színtelen infúziós üvegben.

10x100 ml, 20x100 ml infúziós üveg kartondobozban.

10x250 ml infúziós üveg kartondobozban.

10x500 ml, 12x500 ml infúziós üveg kartondobozban.

100 ml, 250 ml, 500 ml, 1000 ml, 2000 ml oldat két kimeneti egységgel ellátott, átlátszó, színtelen PVC (Peruflex) zsákban és átlátszó védőcsomagolásban.

50x100 ml PVC zsák kartondobozban.

25x250 ml PVC zsák kartondobozban.

15x500 ml, 20x500 ml PVC zsák kartondobozban.

10x1000 ml PVC zsák kartondobozban.

4x2000 ml PVC zsák kartondobozban.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére/megsemmisítésére vonatkozó útmutatások: Kizárólag akkor használja fel, ha az oldat tiszta, mentes mindennemű részecskétől és a csomagolás sértetlen.

Minden sérült és részlegesen felhasznált csomagolási egységet meg kell semmisíteni.

A konténerek használata során szükséges elővigyázatosság:

- ne használjon légbemenetet,
- úgy töltsse fel az infúziós rendszert, hogy elkerülje a levegő bekeverülését,
- kizárólag egyszeri felhasználásra.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

233./ Stalevo filmtabletták forgalomba hozatala és ismertetése

A Hungaropharma Rt. megkezdi a

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmtabletta 30x
EU/1/03/260/002

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmtabletta 100x
EU/1/03/260/003

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg filmtabletta 100x
EU/1/03/260/007

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg filmtabletta 100x
EU/1/03/260/011

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa és 200 mg entakapon, illetve 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa és 200 mg entakapon, illetve 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa és 200 mg entakapon, illetve tablettánként.
Leírás:	Barnás- vagy szürkésvörös, ovális formájú tabletták „LCE 50”, illetve „LCE 100”, illetve „LCE 150”, jelzéssel az egyik oldalon.
Csomagolás:	30, illetve 100 filmtabletta HDPE palackban PP kupakkal lezárva.
Lejáratási idő és tárolási körülmények:	3 év, különleges tárolást nem igényel.
Hatáserejességjelzés:	✗ (egykeresztes), erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvényre kiadható.

A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről szóló rendelet 9. pontja értelmében **„Parkinson-kórban kialakuló motoros fluktuáció minden esetében a kijelölt centrumában dolgozó neurológus szakorvos vagy javaslata alapján a kezelőorvos legfeljebb 6 hónapig**

emelt indikációhoz kötött (90 %) vagy meghatározott összegű támogatással rendelheti.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmtabletta

	30x	100x
SAP kódszám:	16767	16768
Régi kódszám:	M3562	M3563
Vámtarifika szám:	3004901902	
Beszerzési ár:	7.701,- Ft.	22.294,- Ft.
Eü. támogatás összege:	8.445,- Ft.	22.925,- Ft.
Fogy. ár:	9.383,- Ft.	25.472,- Ft.
Nagyker. ár:	8.086,- Ft.	23.409,- Ft.

Stalevo filmtabletta 100x

	100 mg/25 mg/200 mg	150 mg/37,5 mg/200 mg
SAP kódszám:	15608	16769
Régi kódszám:	M3411	M3564
Vámtarifika szám:	3004901902	
Beszerzési ár:	24.140,- Ft.	25.066,- Ft.
Eü. támogatás összege:	24.756,- Ft.	25.674,- Ft.
Fogy. ár:	27.507,- Ft.	28.527,- Ft.
Nagyker. ár:	25.347,- Ft.	26.319,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmtabletta

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg filmtabletta

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg filmtabletta Alkalmazási előírás

2. Minőségi és mennyiségi összetétel:

50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa és 200 mg entakapon tablettánként.

100 mg levodopa, 25 mg karbidopa és 200 mg entakapon tablettánként.

150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa és 200 mg entakapon tablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. Gyógyszerforma: Filmtabletta.

Barnás- vagy szürkésvörös, ovális formájú tabletták „LCE 50” illetve „LCE 100”, illetve „LCE 150”, jelzéssel az egyik oldalon.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A Stalevo a Parkinson-kór kezelésére javallott, valamint a levodopa/dopa dekarboxiláz (DDC) gátló kezelésre nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkra.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja: A tablettát szájon keresztül kell bevenni akár étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd az 5.2 pontban). Egy tablettát egy kezelésnek megfelelő dózist tartalmaz és a tablettát csak egész tabletták formájában lehet alkalmazni.

A napi optimális dózist minden egyes beteg esetében a levodopa gondos titrálásával kell meghatározni. A napi dózist lehetőség szerint a három rendelkezésre álló hatás erősség (50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg, vagy 150/37,5/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon) alkalmazásával kell optimalizálni.

A betegeknek azt az útmutatást kell adni, hogy alkalmazásonként egyszerre csak egy Stalevo tablettát vegyenek be. A naponta 70–100 mg-nál kevesebb karbidopát szedő betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak hányingert és hányást. Míg a 200 mg-nál nagyobb napi összdózisú karbidopa alkalmazásáról csak kevés tapasztalat áll rendelkezésre, az entakapon maximális javasolt dózisa 2000 mg, ezért tehát a maximális Stalevo dózis naponta 10 tablettát.

Általában a Stalevo olyan betegek kezelésére használatos, akiket jelenleg hasonló dózisú, standard felszabadulású levodopa/DDC gátlószerrel és entakaponnal kezelnek.

Hogyan kell levodopa/DDC gátló (karbidopa vagy benserazid) készítményekről és entakapon tablettáról Stalevo kezelésre átváltani?

a.) Azokat a betegeket, akiket jelenleg is a Stalevo tabletták hatáserejével megegyező dózisú entakapon és standard felszabadulású levodopa/karbidopa készítménnyel kezelnek, közvetlenül át lehet állítani a megfelelő Stalevo tablettára. Például, az a beteg, aki naponta négyszer szed egy 50/12,5 mg-os levodopa/karbidopa tablettát egy 200 mg-os entakapon tablettával, szedhet egy darab 50/12,5/200 mg-os Stalevo tablettát naponta négyszer a szokásos levodopa/karbidopa és entakapon adagja helyett, vagy

Például, az a beteg, aki naponta négyszer szed egy 100/25 mg-os levodopa/karbidopa tablettát egy 200 mg-os entakapon tablettával, szedhet egy darab 100/25/200 mg-os Stalevo tablettát naponta négyszer a szokásos levodopa/karbidopa és entakapon adagja helyett, vagy

Például, az a beteg, aki naponta négyszer szed egy 150/37,5 mg-os levodopa/karbidopa tablettát egy 200 mg-os entakapon tablettával, szedhet egy darab 150/37,5/200 mg-os Stalevo tablettát naponta négyszer a szokásos levodopa/karbidopa és entakapon adagja helyett.

b.) A Stalevo terápia megkezdésekor azoknál a betegeknél, akik jelenleg is entakapon és levodopa/karbidopa kezelést kapnak olyan dózisokban, amelyek nem egyeznek meg az 50/12,5/200 mg-os vagy a 100/25/200 mg-os, vagy a 150/37,5/200 mg-os Stalevo tablettával, a Stalevo dózist gondosan titrálni kell az optimális klinikai válasz elérése érdekében. A terápia megkezdésekor a Stalevo dózist úgy kell beállítani, hogy az a lehető legjobban közelítsen a levodopa jelenleg alkalmazott dózisához.

c.) Amikor a Stalevo kezelést olyan betegeknél kezdik el, akik jelenleg az entakapont és a levodopa/benserazidot standard felszabadulású gyógyszerformában kapják, a kezelés elindítását megelőző este abba kell hagyni a levodopa/benserazid adagolását és másnap reggel meg kell kezdeni a Stalevo adását. A Stalevo adagolását olyan dózissal kell kezdeni, amely vagy ugyanakkora mennyiségű levodopát biztosít, mint amit a beteg korábban kapott, vagy annál valamivel (5–10 %) többet.

Hogyan kell jelenleg entakapont nem szedő beteget átállítani Stalevo kezelésre?

A Stalevo adagolás megkezdése megfontolható a jelenlegi kezelésnek megfelelő dózisokban bizonyos olyan Parkinson-kóros és dózis-végi motoros fluktuációkban szenvedő betegeknél, akik a folyamatban lévő standard felszabadulású levodopa/DDC gátló kezelésük mellett nem stabilizálódnak. Mindazonáltal a közvetlen átváltás levodopa/DDC gátlószerrel Stalevo szedésére nem javasolt az olyan betegek számára, akiknek dyskinesiaja van, vagy akiknek a napi levodopa dózisa meghaladja a 800 mg-ot. Az ilyen betegek esetében az entakapon kezelést, mint külön gyógyszert (entakapon tabletták) tanácsos bevezetni, és a Stalevo-ra történő átváltás előtt szükség esetén korrigálni kell a levodopa alkalmazott dózist.

Az entakapon fokozza a levodopa hatásait. Ezért a Stalevo kezelés megkezdésének első napjait, illetve első heteit követően szükségessé válhat 10–30 %-kal csökkenteni az alkalmazott dózist, különösen dyskinesiaiban szenvedő betegek esetében. A levodopa napi dózisa a klinikai állapotnak megfelelően csökkenthető az adagolás gyakoriságának ritkításával és/vagy a levodopa dózisonkénti mennyiségének csökkentésével.

Dóziskorrekción a kezelés folyamán: Amikor a beteg állapota több levodopát igényel, a dózis ajánlások keretein belül mérlegelni lehet a gyógyszerbevitel gyakoriságának fokozását és/vagy alternatív erősségű Stalevo adagolását.

Amikor kevesebb levodopára van szükség, a Stalevo napi teljes dózisének csökkentését vagy az adagolás gyakoriságának a dózisok közötti időtartam megnyújtásával történő csökkentésével, vagy az egy bevételkor alkalmazott Stalevo erősségének csökkentésével kell elérni.

Ha a Stalevo tablettával egyidejűleg más levodopa készítményt is alkalmaznak, maximálisan követni kell a dózisajánlásokat.

A Stalevo terápia abbahagyása: Ha a Stalevo kezelést (levodopa/karbidopa/entakapon) nem folytatják tovább, és a beteget átállítják levodopa/DDC gátló terápiára entakapon nélkül, a parkinsonos tünetek kielégítő kontrolljának elérése érdekében szükségesé válik az egyéb Parkinson-kór elleni gyógyszerek, különösen a levodopa adagolásának módosítása.

Gyermekek és serdülők: A Stalevo hatékonyságát és biztonságosságát 18 évesnél fiatalabb betegeknél nem határozták meg. Ezért a gyógyszerkészítmény 18 évesnél fiatalabb betegeknél nem javasolható.

Időskorúak: A Stalevo dózisa nem igényel korrekciót idős betegek esetében.

Májkárosodás: Enyhétől mérsékeltig terjedő súlyossági fokú májkárosodásban tanácsos a Stalevo-t óvatosan adagolni. Nem zárható ki, hogy dóziscsökkentés válhat szükségesé (lásd az 5.2 b pontban).

Veseelégtelenség: A veseelégtelenség nem befolyásolja az entakapon farmakokinetikáját. A levodopa és karbidopa farmakokinetikájáról veseelégtelenségben nem készültek külön vizsgálatok, ezért a Stalevo csak megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható súlyos vesekárosodás esetén, ideértve a dialízis kezelésben részesülő betegeket is (lásd az 5.2 b pontban).

4.3 Ellenjavallatok:

- Ismert túlérzékenység a hatóanyagokkal, vagy bármelyik segédanyaggal szemben.
- Súlyos májkárosodás.
- Keskeny szemzugú glaukóma.
- Phaeochromocytoma.
- A Stalevo egyidejű alkalmazása nem-szelektív monoamin-oxidáz (MAO-A és MAO-B) gátlókkal (pl. fenelzin, tranilcipromin).
- Szelektív MAO-A és szelektív MAO-B gátló egyidejű alkalmazása (lásd a 4.5 pontban).
- A kórelőzményben szereplő neuroleptikus malignus szindróma (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

- A Stalevo nem javallott gyógyszerek által előidézett extrapiramidális reakciók kezelésére.
- A Stalevo terápiát óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik súlyos szív- és érrendszeri betegségben, tüdőbetegségben, asthma bronchialisban, vesebetegségben, májbetegségben vagy endokrin betegségben szenvednek, valamint ha a kórtörténetben peptikus fekély vagy görcsrohamok szerepelnek.
- Különös gonddal kell monitorozni a szívfunkciót a kezdeti dózismódosítások idején azoknál a betegeknél, akiknek korábbi myocardialis infarctusból visszamaradt pitvari, nodális vagy kamrai ritmuszavarai vannak.
- Minden Stalevo kezelésben részesülő beteget gondosan monitorozni kell a mentális elváltozások, öngyilkossági késztetésekkel járó depresszió, valamint egyéb súlyos antiszociális magatartás kifejlődése szempontjából. A múltban vagy jelenleg pszichózisban szenvedő betegeket csak fokozott elővigyázatossággal szabad kezelni.
- A dopamin-receptor blokkoló, különösen a D2-receptor antagonistá tulajdonságú antipszichotikumok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni, és meg kell figyelni a beteget, nem csökkennek-e az antiparkinson hatások, illetve nem rosszabbodnak-e a parkinsonos tünetek.
- Krónikus nyitott szemzugú glaukómában szenvedő betegeket megfelelő elővigyázatossággal lehet kezelni Stalevo-val, feltéve, ha az intraocularis nyomás jól kontrollált, és a beteg intraocularis nyomását gondosan monitorozzák.
- A Stalevo orthostaticus hypotenziót okozhat. Ezért a Stalevo csak óvatosan alkalmazható azokban a betegeknél, akik olyan gyógyszerkészítményeket szednek, amelyek maguk is orthostaticus hypotenziót okozhatnak.
- A levodopával együttesen alkalmazott entakapon aluszékonysággal és hirtelen elalvással járó epizódokkal járt együtt Parkinson-kóros betegeknél, ezért elővigyázatosságra van szükség gépek üzemeltetésekor vagy gépjárművezetés esetén (lásd a 4.7 pontban is).
- Klinikai vizsgálatokban nem-kívánatos dopaminerg hatások, pl. dyskinesia, gyakrabban fordultak elő az olyan betegeknél, akik entakapont és dopaminerg agonistákat (mint például bromokriptin), szelegilint vagy amantadint kaptak azokhoz képest, akik ugyanezzel a kombinációval placebót kaptak. Amennyiben a Stalevo kezelés jelenleg entakaponnal nem kezelt beteg

esetében kerül bevezetésre, az egyéb antiparkinson gyógyszerkészítmények dózisainak módosítására lehet szükség.

- Súlyos dyskinesziák vagy neuroleptikus malignus szindróma (NMS) miatt kialakuló rhabdomyolysist csak ritkán figyeltek meg Parkinson-kóros betegekben. Ezért a levodopa dózisának bármilyen módon való hirtelen csökkentésekor, vagy a gyógyszer abbahagyásakor gondosan meg kell figyelni a beteget, különösen azokat, akik neuroleptikumokat is kapnak. Az NMS-t, ideértve a rhabdomyolysist és a hyperthermiát is, motoros tünetek (izommerevség, izomgörcsök, tremor), a mentális állapot elváltozásai (pl. izgatottság, zavartság, kóma), hyperthermia, vegetatív funkciózavar (tachycardia, labilis vérnyomás), valamint a kreatin foszforináz plazmaszintjének emelkedése jellemző. Egyes esetekben csak ezek közül a tünetek és laborértékek közül csak néhány egyértelmű. Az NMS kezelése szempontjából fontos a korai diagnózis. Neuroleptikus malignus szindrómára emlékeztető, izommerevséggel, emelkedett testhőmérséklettel, mentális elváltozásokkal és szérum kreatinin koncentráció emelkedéssel jellemzett tünetegyüttesről számoltak be antiparkinson készítmények hirtelen megvonásakor. Az entakapon kezeléssel összefüggésben sem NMS-t, sem rhabdomyolysist nem jelentettek az olyan kontrollált vizsgálatokból, ahol az entakapon adását hirtelen szakították meg. Az entakapon forgalomba hozatala óta némileg hasonló tünetekkel és panaszokkal járó, ritkán előforduló eseteket jelentettek. A gyógyszerrel rendelő orvosnak elővigyázattal kell eljárnia akkor, ha a jelenleg Stalevo-val kezelt beteg kezelését entakapon nélküli levodopa és DDC gátló gyógyszerrel helyettesíti. Amennyiben mégis szükséges, a Stalevo entakapon nélküli levodopa/DDC gátlószer terápiával történő helyettesítését lassan kell bevezetni és szükség esetén a levodopa dózisát is emelni kell.
- Ha általános műtéti érzéstelenítésre van szükség, a Stalevo terápia addig folytatódhat, ameddig a betegnek megengedik, hogy folyadékot fogyasszon és szájon át gyógyszert vegyen be. Ha a terápiát ideiglenesen le kell állítani, a Stalevo adagolása akkor kezdhető újra, ha a korábbival megegyező napi dózist a beteg ismét képes szájon át bevenni.
- A kiterjesztett Stalevo terápia alatt javasolt rendszeres időközönként kivizsgálni a máj, a vérképző szervek, a szív- és érrendszer, illetve a vesefunkcióját.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Egyéb anti parkinson gyógyszerkészítmények: Mindezideig nem tapasztalták jelét olyan kölcsönhatásoknak, amelyek kizárnák valamely standard antiparkinson gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazását Stalevo terápiával. A magas dózisokban alkalmazott entakapon befolyásolhatja a karbidopa felszívódását. Mindazonáltal a javasolt adagolás (200 mg entakapon, maximum 10 alkalommal naponta) mellett nem figyeltek meg kölcsönhatást karbidopával. Levodopa/DDC gátlószer kezelésben részesülő Parkinson-kóros betegekben ismételt dózisú vizsgálatokban tanulmányozták az entakapon és szelegilin közötti kölcsönhatásokat, de ilyeneket nem észleltek. Amikor Stalevo-val együttesen alkalmazzák, a szelegilin napi dózisa nem haladhatja meg a 10 mg-ot.

Elővigyázatosságra van szükség, ha a levodopa-terápiával egyidejűleg az alábbiakban felsorolt hatóanyagokat adagolják.

Vérnyomáscsökkentő szerek: Szimptomás posturalis hypotensio fordulhat elő, ha levodopával egészítik ki a már vérnyomáscsökkentőt szedő betegek kezelését. Ilyenkor szükségessé válhat a vérnyomáscsökkentő készítmény dózisának módosítása.

Antidepresszánsok: Ritkán a triciklikus antidepresszánsok és levodopa/karbidopa egyidejű alkalmazásakor káros reakciókról számoltak be, ideértve a vérnyomásemelkedést és a dyskinesziát.

Egyszeri dózisú vizsgálatokban egészséges önkénteseken tanulmányozták az entakapon és imipramin, illetve az entakapon és moklobemid közötti kölcsönhatásokat. Semmilyen farmakodinámiai kölcsönhatást nem észleltek. Levodopa, karbidopa és entakapon kombinációjával kezelt jelentős számú Parkinson-kóros beteg kapott egyidejűleg számos egyéb hatóanyagot tartalmazó készítményt, egyebek között MAO-A gátlókat, triciklikus antidepresszánsokat, olyan noradrenalin reuptake gátlókat, mint pl. a dezipramin, maprotilin és venlafaxin, valamint a COMT enzim által metabolizált gyógyszerkészítményeket (pl. katekol-szerkezetű vegyületek, paroxetin). Ilyen esetekben farmakodinámiai kölcsönhatásokat nem észleltek. Mindazonáltal megfelelő elővigyázatosságra van szükség, amikor ezeket a gyógyszerkészítményeket a Stalevo-val egyidejűleg alkalmazzák (lásd a 4.3. és a 4.4. pontokban is).

Egyéb hatóanyagok: Dopamin-receptor antagonisták (pl. bizonyos antipszichotikumok és hányáscsillapítók), fenitoin és papaverin csökkenthetik a levodopa terápiás hatásait. Az ilyen gyógyszerkészítményeket szedő betegeket gondosan meg kell figyelni, nem csökken-e a terápiás válasz.

Az entakapon citokróm P₄₅₀ 2C9 irányában *in vitro* mutatott affinitása következtében a Stalevo potenciálisan gátolhatja azoknak a hatóanyagoknak a metabolizmusát, amelyek lebomlása ettől az izoenzimtől függ, mint pl. az S-warfarin esetében. Mindazonáltal egy egészséges önkéntesek körében végzett kölcsönhatás-vizsgálatban az entakapon nem változtatta meg az S-warfarin plazmaszintjét, míg az R-warfarin AUC értéke átlagosan 18 %-kal (CI₉₀ 11–26 %) növekedett. Az INR (International Normalized Ratio) értékek átlagosan 13 %-kal (CI₉₀ 6–19 %) növekedtek. Ezért az INR kontrollja javasolt a Stalevo adás megkezdésekor olyan betegek esetében, akik warfarint kapnak.

A kölcsönhatások egyéb formái: Mivel a levodopa és bizonyos aminosavak versengenek egymással, a Stalevo felszívódása bizonyos magas fehérjetartalmú étrend esetében lelassult lehet.

A levodopa és az entakapon a gyomor-bélhuzamban vassal kelátkot képezhet. Ezért a Stalevo és a vaskészítmények bevétele között legalább 2–3 órának kell eltelnie (lásd a 4.8 pontban).

A Stalevo adagolható olyan Parkinson-kóros betegeknek, akik piridoxin-hidroklorid (B6-vitamin) tartalmú vitaminkészítményeket szednek.

In vitro adatok: Az entakapon a humán albumin II kötőhelyéhez kötődik, amelyhez számos más gyógyszerkészítmény ugyancsak kötődik, egyebek között a diazepam és az ibuprofen is. *In vitro* vizsgálatok szerint szignifikáns leszorítás nem várható az érintett gyógyszerkészítmények terápiás koncentrációinál. Ennek megfelelően mindezideig nem észleltek jelét ilyenfajta kölcsönhatásnak.

4.6 Terhesség és szoptatás: Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a levodopa/karbidopa/entakapon kombináció alkalmazásáról terhes nőkben. Állatkísérletekben az egyes összetevők reprodukciós toxicitást mutattak (lásd az 5.3. pontban). A potenciális kockázat mértéke emberben nem ismeretes. A Stalevo kizárólag csak abban az esetben alkalmazható terhesség alatt, ha az anya számára mutatózó előnyök felülműlják a magzatot fenyegető kockázatokat.

A levodopa kiválasztódik az emberi anyatejben. Bizonyíték van rá, hogy a tejelválasztást a levodopa kezelés visszaszorítja. A karbidopa és az entakapon állapotokban kiválasztódik az anyatejbe, nem ismeretes azonban, hogy az emberi anyatejbe bekerül-e. A levodopa, karbidopa vagy entakapon biztonságossága csecsemőkben nem ismeretes. A Stalevo kezelés alatt a kismamáknak nem szabad szoptatniuk.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre:

A levodopa, karbidopa és entakapon együttesen szédülést és szimptomás orthostaticus hypotensiót okozhatnak. Ezért gépjárművezetés közben vagy gépek üzemeltetése esetén megfelelő elővigyázatosságot kell tanúsítani. A Stalevo kezelés alatt álló és aluszékonyságtól vagy hirtelen elalvási epizódoktól szenvedő betegeknek olyan útmutatást kell adni, hogy tartózkodjanak a gépjárművezetéstől, illetőleg az olyan tevékenységek végzésétől, amelyeknél az éberség romlása saját magukat vagy másokat súlyos sérülés kockázatának vagy életveszélynek teheti ki (pl. gépek üzemeltetése), amíg az ilyen visszatérő epizódok meg nem oldódnak (lásd a 4.4. pontban is).

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: A következő szakasz azokat a nem-kívánatos hatásokat írja le, amelyeket levodopa/karbidopa, illetve levodopa/DDC gátlószer és entakapon kombinációja alkalmazásával összefüggésben jelentettek.

Levodopa/karbidopa: A dopamin központi idegrendszeri neurofarmakológiai hatásai következtében a levodopa/karbidopa alkalmazásakor gyakran fordulnak elő nem-kívánatos hatások. Ezek a reakciók általában elkerülhetők a levodopa dózisának csökkentésével. A leggyakoribb nem-kívánatos hatások a dyskinesiak, beleértve a choreifonn, a dystoniás és egyéb nem akaratlagos mozgásokat. Az izomrángás és blepharospasmus olyan korai jeleknek tekinthetők, amikor megfontolás tárgyát képezi a levodopa dózisának csökkentése. A fokozott központi idegrendszeri dopaminerg aktivitással ugyancsak összefüggésben álló hányinger gyakori káros hatás levodopa/karbidopa alkalmazás esetén.

A levodopa/karbidopa terápiával összefüggő egyéb nem-kívánatos hatások közé tartoznak az olyan mentális elváltozások, mint a paranoid képzelgések és pszichotikus epizódok; a depresszió öngyilkossági tendenciákkal vagy azok nélkül; valamint a kognitív funkciózavar. Az entakapon hozzáadása a levodopa/DDC gátló terápiához (karbidopa vagy benserazid), azaz a Stalevo kezelés megkezdése entakaponra naiv betegben súlyosbíthatja e mentális elváltozások egynémelyikét.

A levodopa/karbidopa terápia kevésbé gyakori nem-kívánatos hatásai közé tartozik a szabálytalan szívritmus és/vagy heves szívdobogás, orthostaticus hypotensiós epizódok, bradykineticus epizódok (az „on-off” jelenség), anorexia, hányás, szédülés és aluszékonyság. Gyomor- és bélvérzés, nyombélfekély kifejlődése, magas vérnyomás, phlebitis, leukopenia, hemolitikus és nem hemolitikus anémia, thrombocytopenia, agranulocytosis, mellkasi fájdalom, nehézlégzés és paraesthesia ritkán fordult elő levodopa/karbidopa alkalmazásakor.

Ritkán görcsrohamok fordultak elő karbidopa/levodopa alkalmazásakor; ok-okozati kapcsolatot azonban nem állapítottak meg.

Egyéb nem-kívánatos hatásokat is jelentettek levodopa adása mellett és ezért a Stalevo lehetséges nem-kívánatos hatásai közé tartozhatnak úgyszintén a következők is.

Anyagcsere és táplálkozási betegségek: Testsúlygyarapodás vagy fogyás, ödéma.

Pszichés zavarok: Zavartság, álmatlanság, lidérces álmok, hallucinációk, érzéksaladások, izgatottság, szorongás, eufória.

Idegrendszeri betegségek: Ataxia, zsibbadás, fokozott kézremegés, izomrángás, izomgörcs, trismus, latens Horner-szindróma aktiválódása. A lehetséges nem-kívánatos hatások közé tartozik az elesés és járászavar is.

Szembetegségek: Kettős látás, homályos látás, pupillatágulat, oculogyriás krízisek.

Emésztőrendszeri betegségek: Száj szárazság, keserű száj íz, nyálfolys, nyelési zavar, fogcsikorgatás alvás közben, csuklás, hasi fájdalom és distressz, székrekedés, hasmenés, flatulencia, a nyelv égető érzése.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei: Bőrkipirulás, fokozott verejtékezés, sötét színű verejték, bőrkiütés, hajhullás.

Vese- és húgyúti betegségek: Vizelet visszatartás, vizelet inkontinencia, sötét színű vizelet, priapismus.

Vegyés: Gyengeség, bágyadtság, fáradtság, fejfájás, rekedtség, rossz közérzet, hőhullámok, ingerlékenység, szokatlan légzési ritmus, neuroleptikus malignus szindróma, melanoma malignum.

Entakapon: Az entakapon által okozott leggyakoribb káros reakciók a megnövekedett dopaminerg aktivitással állnak összefüggésben és leggyakrabban a kezelés elején fordulnak elő. A levodopa dózisának csökkentése enyhíti a reakciók súlyosságát és csökkenti fellépésük gyakoriságát. A káros reakciók másik nagy osztálya a gyomor-bélrendszeri tünetek, ide tartozik, pl. a hányinger, hányás, hasi fájdalom, székrekedés és hasmenés. Az entakapon a vizeletet vöröses-barnára színezhetsi, de ez ártalmatlan jelenség.

Az 1. táblázatban felsorolt káros reakciók az entakaponnal végzett klinikai vizsgálatok során, illetve az entakapon forgalomba kerülése óta, a levodopa/DDC gátlószer és entakapon kombinációban való alkalmazása során gyűltekk össze.

1. táblázat. Káros reakciók:

Pszichés zavarok

Gyakori: Álmatlanság, hallucinációk, zavartság, rémálmok.

Nagyon ritka: Izgatottság.

Központi és perifériás idegrendszeri betegségek:

Nagyon gyakori: Dyskinesia.

Gyakori: A Parkinson-kór tüneteinek súlyosbodása, szédülés, dystonia, hyperkinesis.

Emésztőrendszeri betegségek:

Nagyon gyakori: Hányinger.

Gyakori: Hasmenés, hasi fájdalom, szájszárazság, székrekedés, hányás.

Máj és epebetegségek:

Ritka: Májfunkciós próbák eredményeinek eltérései.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei:

Ritka: Erythematosus vagy maculopapuláris kiütések.

Nagyon ritka: Csalánkiütés.

Húgyúti betegségek:

Nagyon gyakori: Vizelet elszíneződés.

A test egésze – általános zavarok:

Gyakori: Fáradtság, fokozott verejtékezés.

Következményes jelenségek – események:

Gyakori: Elesés.

A káros reakciókat a gyakoriságuk szerint minősítik, kezdve a leggyakoribbal: Nagyon gyakori (>1/10); gyakori (>1/100, <1/10); nem gyakori (>1/1000, <1/100); ritka (>1/10 000, <1/1000), nagyon ritka <1/10000), ideértve az egyedi eseteket is.

Érkeztek beszámolók epepangásos hepatitis egyedi eseteiről.

Az entakapon és levodopa együttes alkalmazásával összefüggésben, egyedi esetekben nagyfokú nappali aluszékonyság és hirtelen elalvási epizódok fellépését jelentették.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

A levodopa/karbidopa kezelés mellett a következő laboratóriumi eltérésekről számoltak be, és ezért a betegek Stalevo kezelésekor ezeknek tudatában kell lenni:

Gyakran a levodopa/karbidopa adagolásakor a vér karbamid-nitrogén, kreatinin, illetve húgysav koncentrációja alacsonyabb lehet, mint az önmagában történt levodopa alkalmazásakor. Az átmeneti eltérések közé tartozik a szérumban karbamid, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubin, és alkalikus foszfatáz értékeinek megemelkedése.

Beszámoltak a hemoglobin koncentráció és a hematokrit csökkenéséről, a szérumban glükózsint és a fehérvérsejtszám növekedéséről, illetve a vizeletben baktériumok és vér megjelenéséről.

Pozitív Coombs-teszt eredményekről beszámoltak mind levodopa/karbidopa, mind önmagában levodopa alkalmazásával összefüggésben, hemolitikus anémia azonban rendkívül ritkán lép fel. A levodopa/karbidopa ál-pozitív eredményeket okozhat, ha tesztcsíkot használnak a vizelet ketontestek meghatározásakor és ezt a reakciót nem változtatja meg a vizeletminta forralása sem. A glükóz oxidáz módszerek használata ál-negatív glükozuriás eredményeket adhat.

4.9 Túladagolás: Túladagolások eddig nem jelentettek.

A Stalevo kezelés során bekövetkezett akut túladagolás ellátása hasonló a levodopa akut túladagolásához. A piridoxin mindazonáltal nem alkalmas a Stalevo hatásainak megfordítására. Tanácsos a beteget kórházba utalni és általános támogató intézkedéseket alkalmazni, úgymint azonnali gyomormosás és orvosi szén ismételt alkalmazása. Ez siettetheti az entakapon eliminációját, különösen a tápcsatornából történő abszorpciója/reabszorpciója csökkentésével. A légző, keringési és kiválasztási rendszerek megfelelő működését gondosan monitorozni kell, és megfelelő támogató intézkedéseket alkalmazni. EKG monitorozást el kell kezdeni, és a beteget gondosan meg kell figyelni lehetséges ritmuszavarok kialakulása szempontjából. Amennyiben szükséges, megfelelő antiaritmiás terápiát kell alkalmazni. Figyelembe kell venni azt a lehetőséget is, hogy a beteg a Stalevo mellett más hatóanyagokat is bevett. A túladagolás kezelésében a dialízis hatásossága nem ismeretes.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok: ATC kód: N04B A03
Farmakoterápiás csoport: Dopaminerg típusú anti parkinson szerek. Jelenlegi ismereteink szerint a Parkinson-kór tünetei a corpus striatum dopamin tartalmának kiürülésével állnak kapcsolatban. A dopamin nem lép át a vér-agy gáton. A dopamin előanyaga a levodopa átlép a vér-agy gáton és enyhíti a betegség tüneteit. Mivel a levodopa a periférián kiterjedten metabolizálódik, így ha a levodopát metabolikus enzimgátló-szerek nélkül alkalmazzák, akkor a beadott dózisnak csak kis része jut el a központi idegrendszerbe. A karbidopa és a benserazid olyan perifériás DDC gátlószerek, amelyek csökkentik a levodopa perifériás metabolizmusát dopaminná, és így több levodopa juthat be az agyba. Ha a levodopa dekarboxilációját egy DDC gátlószer együttes alkalmazásával csökkentik, akkor alacsonyabb dózisban lehet adni a levodopát, és csökkenteni lehet az olyan nem-kívánatos hatásokat, mint például a hányinger.

Miután a dekarboxilázt egy DDC inhibitorral gátoltuk, a COMT segítségével történő gátlás válik a fő perifériás metabolikus reakcióúttá, amely a levodopa átalakulását katalizálja 3-O-metildopává (3-OMD), egy potenciálisan ártalmatlan levodopa metabolitá. Az entakapon reverzibilis, specifikus, és főleg perifériásan ható COMT gátlószer, amelyet a levodopával egyidejű alkalmazásra terveztek. Az entakapon lelassítja a levodopa clearancét a vérből, amely a görbe alatti terület (AUC) megnövekedését idézi elő a levodopa farmakokinetikai profiljában. Következésképpen a levodopa egyes dózisaira adott klinikai válasz növekedni fog és meghosszabbodik.

A Stalevo terápiás hatásainak bizonyítékai két klinikai fázis III. kettős-vak vizsgálat eredményein alapulnak, amelyekben 376 dózisvégi motoros fluktuációktól szenvedő Parkinson-kóros beteget kezeltek a szokásos levodopa/DDC gátlószer mellett vagy entakaponnal, vagy placeboval. Az entakaponnal vagy anélkül kezelt betegek otthoni betegségnaplóikba jegyezték fel a napi ON időket. Az első vizsgálatban az entakapon az átlagos napi ON időt 1 óra 20 perccel növelte a kiindulási értékhez képest (CI_{95%}: 45 perc, 1 óra 56 perc).

Ez a napi ON idő részaránya 8,3 %-os növekedésének felelt meg. Ennek megfelelően a napi OFF idő csökkenése 24 % volt az entakapon csoportban és 0 % a placebo csoportban. A második vizsgálatban a napi ON idő átlagos részaránya 4,5 %-kal növekedett (CI_{95%}: 0,93 %, 7,97 %) a kiindulási értékhez képest. Ez a napi ON idő átlagosan 35 perces növekedését jelenti. Ennek megfelelően a napi OFF idő az entakapon mellett 18 %-kal, míg placebo mellett 5 %-kal csökkent. Mivel egy Stalevo tablettát a kereskedelmi forgalomban kapható standard felszabadulású karbidopa/levodopa készítményekkel egyidejűleg alkalmazott 200 mg entakapon tablettával egyenértékű, a megegyező dózisokban ezek az eredmények ugyanúgy alkalmazhatók a Stalevo hatásainak leírására is.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok:

a.) *A hatóanyagok általános tulajdonságai:*

Felszívódás/eloszlás: A levodopa, karbidopa és entakapon felszívódása mind egyéni belől, mind egyének között jelentős változatoságot mutat. Mind a levodopa, mind az entakapon gyorsan szívódik fel és ürül ki. A karbidopa valamivel lassabban szívódik fel és ürül ki, mint a levodopa. Az egyes hatóanyagokat a másik kettő nélkül adva – 200 mg orális dózisban – a levodopa biológiai hasznosíthatósága 15–33 %, a karbidopáé 40–70 % és az entakaponé 35 %. Nagy molekulású természetes aminosavakban gazdag ételek lassítják és csökkenthetik a levodopa felszívódását. A táplálék az entakapon felszívódását nem befolyásolja jelentősebb mértékben. A megoszlási térfogat mind a levodopa (V_d 0,36–1,6 l/kg), mind az entakapon (V_d_{ss} 0,27 l/kg) esetében mérsékelten alacsony, míg a karbidopa esetében nem állnak rendelkezésre ezzel kapcsolatos adatok.

A levodopa csak kismértékben, mintegy 10–30 %-ban kötődik plazmafahéjrékhez, a karbidopa 36 %-ban, míg az entakapon nagy mértékben (98 % körül) kötődik plazmafahéjrékhez, főleg szérum albuminhoz. Terápiás koncentrációkban az entakapon nem szorít le más, szintén nagymértékben kötődő hatóanyagokat (pl. warfarin, szalicilsav, fenilbutazon, vagy diazepam), illetve az entakapont sem szorítja le jelentősebb mértékben egyik ilyen vegyület sem terápiás, sem magasabb koncentrációban.

Metabolizmus és kiürülés: A levodopa kiterjedt metabolizációt mutat különféle metabolitokra, a legfontosabb metabolikus reakcióutak a dopa-dekarboxiláz (DDC) által végzett dekarboxiláció és a katekol-O-metiltransferáz által végrehajtott O-metilálás.

A karbidopa anyagcseréje során két fő metabolit bomlik, melyek a vizeletben glükuronidok és nem konjugált vegyület formájában választódnak ki. A teljes vizelet kiválasztás 30 %-a változatlan karbidopa.

Az entakapon csaknem teljesen metabolizálódik a vizeletbe (10–20 %) és az epébe/székletbe (80–90 %) történő kiválasztódás előtt. A fő metabolikus reakcióút az entakapon és aktív metabolitja, a cis izomer, amely a teljes plazma mennyiség mintegy 5 %-áért felelős.

A levodopa teljes clearance-e a 0,55–1,38 l/kg/óra tartományban. míg az entakapon clearance-e a 0,70 l/kg/óra tartományban van. Külön-külön adva a levodopa eliminációs felezési ideje (t_{1/2}) 0,6–1,3 óra, a karbidopáé 2–3 óra, az entakaponé pedig 0,4–0,7 óra.

Rövid felezési idejük következtében ismételt adagolásakor nem fordul elő valódi felhalmozódás a levodopa vagy entakapon esetében. Emberi mikroszóma készítmények felhasználásával készült *in vitro* vizsgálatok adatai azt jelzik, hogy az entakapon gátolja a cytochrom P₄₅₀ 2C9 enzimét (IC₅₀ ~4 μM). Az entakapon a P₄₅₀ izoenzimek más típusait (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A és CYP2C19) nem, vagy csak kis mértékben gátolta, lásd a 4.5 pontban.

b.) *A különböző betegcsoportokra jellemző tulajdonságok:*

Időskorúak: Karbidopa és entakapon nélkül adva a levodopa felszívódása nagyobb mértékű és eliminálódása lassabb idősebb embe-

rekben, mint fiatalabbakban. Ugyanakkor viszont a kombinációban alkalmazott karbidopa és levodopa esetében az idősokban és fiatalokban hasonló a levodopa felszívódása, de az AUC még mindig másfélszerese az időskorúakban mért értékeknek, az életkor előrehaladásával csökkenő DDC aktivitás és alacsonyabb clearance következtében. A karbidopa vagy az entakapon AUC értékében nincsenek szignifikáns eltérések a fiatalabb (45–64 éves) és az idősebb (65–75 éves) betegek között.

Nemi különbségek: A levodopa biológiai hasznosíthatósága szignifikánsan magasabb nőkben, mint férfiakban. A Stalevo-val végzett farmakokinetikai vizsgálatokban a levodopa biológiai hasznosíthatósága magasabb a nőkben, mint férfiakban, elsősorban a testsúlyuk különbsége következtében, míg a karbidopa és az entakapon esetében nincs a nemek között különbség.

Májkárosodás: Az entakapon metabolizmusa enyhétől mérsékeltig terjedő súlyossági fokú (Child-Pugh A és B osztály) májkárosodásban szenvedő betegekben lelassul, amely az entakapon plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet mind a felszívódási, mind a kiürülési fázisban (lásd a 4.2. és 4.3. pontokban). A karbidopa és levodopa farmakokinetikájáról nem végeztek speciális vizsgálatokat májkárosodott betegekben, mindazonáltal enyhe vagy mérsékelt fokú májkárosodás esetében tanácsos a Stalevo alkalmazásakor megfelelő elővigyázatosságot tanúsítani.

Vesekárosodás: Vesekárosodás az entakapon farmakokinetikáját nem befolyásolja. Eddig nem számoltak be olyan vizsgálatokról, amelyeket a levodopa és karbidopa farmakokinetikájáról kifejezetten vesekárosodott betegekben végeztek volna. Mindazonáltal a dialízis kezelésben részesülő betegek esetében megfontolható esetleg hosszabb időközöket tartani az egyes dózisos alkalmazása között (lásd a 4.2 pontban).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: Az önmagá-

ban vagy kombinációban vizsgált levodopa, karbidopa és entakapon esetében a preklinikai adatok nem utaltak semmilyen különleges emberi kockázatra a konvencionális biztonsági farmakológiai, ismételt dózisú toxicitási, genotoxicitási és karcinogén potenciál vizsgálat alapján.

Entakapon-nal végzett ismételt dózisú vizsgálatokban anémiát figyeltek meg, amelynek legvalószínűbb oka az entakapon vas-kelát képző tulajdonsága. Az entakapon reprodukciós toxicitását tekintve csökkent magzati súlyt és enyhén késleltetett csontfejlődést figyeltek meg nyulakban a terápiás dózistartományba eső szisztémás expozíciós szintek mellett. Mind a levodopa, mind a karbidopa és levodopa kombináció zsigeri és vázrendszeri fejlődési rendellenességeket okozott nyulakban.

6. Gyógyszerészeti jellemzők:

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Tabletta mag: Kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, mannit (E421), povidon K30 (E1201).

Filmbevonat: Glicerín 85 % (E422), hipromellóz, magnézium-sztearát, poliszorbát 80, vörös vasoxid (E172), szacharóz, titán-dioxid (E171), sárga vasoxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások: Nem alkalmazható.

6.3 Felhasználhatósági időtartam: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: Különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése: HDPE palackok PP kupakkal. Csomagolási egységek: 10, 30, 100 és 250 tableta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások: Nincsenek különleges előírások.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Orion Corporation

234./ Valeriana draszé 30x forgalomba hozatala

A *Hungaropharma Rt.* megkezdi a

Valeriana draszé 30x OGYI-T: 2955/02

gyógyszerkészítmény forgalmazását.

Hatóanyag:	100 mg szárított macskagyökér kivonat draszénként.
Leírás:	Kerek, mindkét oldalán domború, barna színű, fényes felületű draszé. Törési felülete barna színű, szélén körben fehér kéreg látható. magassága: kb. 4,9 mm átmérője: kb. 10,4 mm
Csomagolás:	30 draszé barna üvegben, mely LDPE mozgáscsillapítóval ellátott, fehér, garanciazáras HDPE kupakkal van lezárva. Egy üveg dobozban.
Lejárati idő és tárolási körülmények:	5 év, legfeljebb 25°C-on tartandó.
Hatáserősségjelzés:	nincs , nem erőshatású.
Rendelhetőség:	Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.

Az árközlés a **2004. október 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám:	16957
Régi kódszám:	M3678
Vámtarifaszám:	3004901902
Beszerzési ár:	219,- Ft.
Fogy. ár:	319,- Ft.
Nagyker. ár:	241,- Ft.

Megjegyzés: A készítmény minden egyéb előírása megegyezik a korábbi években közltekkel.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Teva Gyógyszergyár Rt.

235./ Zinacef por injekcióhoz 10x forgalomba hozatala és ismertetése

A *Hungaropharma Rt.* megkezdi a

Zinacef 250 mg por injekcióhoz 10x OGYI-T: 6157/02
Zinacef 750 mg por injekcióhoz 10x OGYI-T: 6158/02

gyógyszerkészítmények forgalmazását.

Hatóanyag:	250 mg cefuroxim (263 mg cefuroximum natricum formájában), illetve 750 mg cefuroxim (789 mg cefuroximum natricum formájában), üvegenként.
Leírás:	gumidugóval, piros színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt, színtelen üvegtartályba töltött, 250 mg töltet-tömegű, fehér vagy krémszínű steril por. gumidugóval, zöld színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt, színtelen üvegtartályba töltött, 750 mg töltet-tömegű, fehér vagy krémszínű steril por.
Csomagolás:	porüvegek kartondobozban.
Lejárati idő és tárolási körülmények:	2 év, 25°C alatti hőmérsékleten, fénytől védve. Az elkészített injekció 25°C-on 5 óráig, hűtőszekrényben (4°C) tárolva 48 óráig használható fel.
Hatáserősségjelzés:	** (kétkeresztes) , erőshatású.
Rendelhetőség:	Egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, illetve kiadható gyógyszerkészítmények (I).

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

Zinacef por injekcióhoz 10x

250 mg **750 mg**

SAP kódszám:	16945	16948
Régi kódszám:	M3674	M3675
Vámtarifaszám:	3004201002	
Beszerzési ár:	1.575,- Ft.	4.725,- Ft.
Fogy. ár:	2.107,- Ft.	6.095,- Ft.
Nagyker. ár:	1.677,- Ft.	4.961,- Ft.

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése:

Zinacef 250 mg por injekcióhoz

Zinacef 750 mg por injekcióhoz

Zinacef 1,5 mg por injekcióhoz

Zinacef 250 mg injekció

Zinacef 750 mg injekció

**Alkalmazási előírás
módosítása**

2. Minőségi és mennyiségi összetevők: 250 mg cefuroxim (263 mg cefuroximum natricum formájában), illetve 750 mg cefuroxim (789 mg cefuroximum natricum formájában), illetve 1,5 g cefuroxim (1,578 g cefuroximum natricum formájában) üvegenként.

3. Gyógyszerforma és annak leírása: Por injekcióhoz. Fehér vagy krémszínű steril por.

4. Klinikai jellemzők:

4.1 Terápiás javallatok: A Zinacef baktericid cefalosporin antibiotikum, mely ellenáll a legtöbb β -laktamáznak, és számos Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozóra hatásos. Olyan fertőzések kezelésére javallt, melyekben a kórokozó azonosítása még nem történt meg, illetve amelyeket a szerre érzékeny baktérium okozott. Azonkívül hatékony profilaktikum különböző sebészeti beavatkozások esetén.

Javallatok:

Légúti fertőzések: pl. akut bronchitis és krónikus bronchitis akut exacerbatioja, inflammált bronchiectasia, bakteriális pneumonia, tüdőtályog és posztoperatív mellkasi fertőzések.

Fül-, orr- és torokfertőzések: pl. sinusitis, tonsillitis, pharyngitis és otitis media.

Húgyúti fertőzések: pl. akut pyelonephritis és krónikus pyelonephritis akut exacerbatioja, cystitis. tünetmentes bacteriuria.

Bőr- és lágyrész fertőzések: pl. cellulitis, erysipelas, peritonitis, fertőzött sebek.

Csont- és ízületi fertőzések: pl. osteomyelitis és septicus arthritis.

Szülészeti és nőgyógyászati fertőzések: a kismedence gyulladással megbetegedései.

Gonorrhoea: különösen, ha penicillin nem alkalmazható.

Egyéb fertőzések: mint septikaemia és meningitis.

Fertőzések profilaxisa abdominalis, medencei, ortopédiai, szív-, tüdő-, oesophagus és érsebészetben, ahol megnövekedett fertőzésveszély áll fenn.

Zinacef általában önmagában is hatásos, de ha indokolt alkalmazható kombinációban aminoglycosid antibiotikummal vagy együtt metronidazollal per os, kúp vagy injekció formájában, különösen vastagbél- és nőgyógyászati műtétéknél.

A cefuroxim axetil ésszter formájában per os is alkalmazható. Ez lehetővé teszi ugyanazzal az antibiotikummal a szekvenciális terápiát, a parenterálisról per os kezelésre való áttérést, amikor az klinikailag indokolt (pl. pneumonia és a krónikus bronchitis akut exacerbatiojának kezelése).

4.2 Adagolás és alkalmazás: A Zinacef intravénásan vagy intramuscularisan alkalmazható.

Általános adagolási útmutató: Felnöttek szokásos adagja a legtöbb fertőzésben naponta 3-szor 750 mg im. vagy iv.

Súlyosabb fertőzésekben az adag naponta 3-szor 1,5 g-ra emelhető iv. Szükség esetén az im. vagy iv. injekciók 6 óránként is adhatók, napi 3–6 g összmennyiségig.

Ha a klinikai kép indokolja, felnőtteknek egyes infekciókban naponta 2-szer 750 mg vagy 1,5 g adható iv. vagy im, per os cefuroxim kezeléssel folytatva. (lásd: szekvenciális terápia).

Csecsemők és gyermekek szokásos napi adagja 30–100 mg/ttkg, 3 vagy 4 részre elosztva iv. vagy im. A legtöbb fertőzésben 60 mg/ttkg/nap elegendő.

Újszülötteknek napi 30–100 mg/ttkg adható 2 vagy 3 részre elosztva. Az élet első heteiben a cefuroxim felezési ideje a szérumban 3–5-szöröse lehet a felnőttekének.

Egyéb ajánlások:

Gonorrhoea: Egyszeri adagként 1,5 g-ot kell adni. Ez beadható két 750 mg-os im. injekcióban különböző helyekre, pl. mindkét farizomba.

Meningitis: A Zinacef önmagában is alkalmas az érzékeny kórokozók által okozott bakteriális meningitis kezelésére.

Az ajánlott adagok a következők:

Felnőttek: 8 óránként 3 g adandó iv.

Csecsemők és gyermekek: napi 150–250 mg/ttkg iv, 3 vagy 4 részre elosztva.

Újszülöttek: napi 100 mg/ttkg iv.

Műtéti profilaxis:

A szokásos adag 1,5 g iv. a narkózis bevezetésével egyidejűleg, abdominalis, medencei és ortopédiai műtétek során. Ez kiegészíthető további két 750 mg-os im. adaggal, 8 és 16 órával később.

Szív-, tüdő, oesophagus- és érsebészetben a szokásos adag 1,5 g iv. a narkózis bevezetésekor, amit naponta 3-szor 750 mg im adagolás követ 24 vagy 48 órán keresztül.

Teljes ízületi protézis készítésekor 1,5 g cefuroxim por szárazon hozzákeverhető minden csomag metil-metakrilát cement polimerhez, a folyékony monomer hozzáadása előtt.

Kevert aerob és anaerob fertőzés, vagy annak gyanúja esetén (pl. peritonitis, aspirációs pneumonia, tályogok a tüdőben, a medencében vagy az agyban), illetve, ha ilyen fertőzés bekövetkezhet (pl. colorectalis vagy nőgyógyászati műtétek során), a Zinacef-et ajánlatos metronidazollal kombinálva alkalmazni. A legtöbb ilyen fertőzésben hatásos 8 óránként 750 mg Zinacef + 500 mg/100 ml metronidazol, iv. alkalmazva, Súlyosabb vagy előrehaladott kevert fertőzésekben 8 óránként 1,5 g Zinacef + 500 mg/100 ml metronidazol javasolt iv.

Sebészi profilaxisra (pl. colorectalis és nőgyógyászati műtétek) egyszeri 1,5 g Zinacef + metronidazol injekció (500 mg/100 ml) a szokásos adag. Ezt követheti kétszer 750 mg Zinacef és metronidazol.

Szekvenciális terápia:

Pneumonia: naponta 2-szer 1,5 g (iv. vagy im.) 48–72 órán keresztül, majd per os naponta 2-szer 500 mg cefuroxim axetil 7–10 napon át.

Krónikus bronchitis akut exacerbatioja: naponta 2-szer 750 mg (iv. vagy im.) 48–72 órán keresztül, majd per os naponta 2-szer 500 mg cefuroxim axetil 5–10 napon át.

A parenterális és per os kezelés időtartamát a fertőzés súlyossága és a beteg klinikai állapota alapján kell meghatározni.

Adagolás veseelégtelenség esetén: A cefuroxim a veséken át választódik ki. Ezért minden ilyen antibiotikumhoz hasonlóan, jelentős mértékű vesekárosodásban a Zinacef adagját ajánlott csökkenteni, a lassú kiválasztás ellensúlyozására.

Nem kell csökkenteni a szokásos adagot, amíg a kreatinin clearance 20 ml/perc felett van. Nagyobb veseelégtelenség esetén (kreatinin clearance: 10–20 ml/perc) felnőtteknek naponta 2-szer 750 mg adható. Súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance <10 ml/perc) naponta egyszer 750 mg elegendő.

Hemodialízis alkalmazásakor további 750 mg-ot kell adni iv. vagy im. minden kezelés után. Folyamatos peritoneális dialízis esetén a szokásos adag naponta 2-szer 750 mg. A parenterális alkalmazás mellett a cefuroxim a peritoneális dialízis oldatába is keverhető (általában 250 mg minden 2 liter dialízis oldathoz).

Azoknak az intenzív terápiás egységben kezelt, veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, akik folyamatos arteriovenosus hemodialízisben vagy „high flux” hemofiltrációban részesülnek, az ajánlott adag 2-szer 750 mg naponta. „Low-flux” hemofiltráció esetén a veseelégtelenségben ajánlott adagolást kell alkalmazni.

Alkalmazás:

Intramuscularis: 250 mg Zinacef-hez 1 ml, 750 mg-hoz 3 ml injekcióhoz való desztillált vizet kell adni. Enyhe rázogatóással opálos szuszpenzió képződik.

Intravénás: A Zinacef-et fel kell oldani injekcióhoz való desztillált vízben, 250 mg-ot legalább 2 ml-ben, 750 mg-ot legalább 6 ml-ben, 1,5 g-ot 15 ml-ben. rövid iv. infúzióban (max. 30 perces) 1,5 g-ot 50–100 ml injekcióhoz való desztillált vízben lehet oldani, Ezek az oldatok adhatók közvetlenül a vénába, vagy az infúziós készülék csövétbe, ha a beteg infúziós oldatot kap.

A Zinacef kompatibilis a gyakrabban alkalmazott intravénás folyadékokkal (lásd 6.6).

4.3 Ellenjavallatok: Cefalosporin antibiotikumokkal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések: Különös óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél már elő fordult allergiás reakció penicillinnel vagy más β -laktámokkal szemben.

Cefalosporinok nagy adagokban csak óvatosan adhatók olyan betegeknél, akik egyidejűleg, erős hatású diuretikumot, pl. furosemidet vagy aminoglikozidot kapnak, mivel az ilyen kombináció feltételezhetően károsítja a veseműködést. Az ilyen kezelésben részesülő, valamint időskorú, illetve vesekárosodásban szenvedő betegek esetében ajánlott a vesefunkciók folyamatos ellenőrzése (lásd 4.2).

Mint a meningitis egyéb kezelése során is, néhány gyermekbetegben, aki cefuroxim nátriumot kapott, enyhe-mérsékelt halláscsökkenést észleltek. Hasonlóan más antibiotikumokhoz, cefuroxim nátrium injekció alkalmazása során is előfordult, hogy a liquor *Haemophilus influenzae* pozitív volt 18–36 óra elteltével, ennek a klinikai jelentősége azonban nem ismeretes. Szekvenciális terápia alkalmazásakor a fertőzés súlyossága, a beteg állapota, és a kórokozók érzékenysége alapján kell meghatározni az orális adagolásra történő áttérés időpontját. Ha 72 órán belül nincs klinikai javulás, a parenterális adást kell folytatni. A szekvenciális kezelés indítása előtt a per os cefuroxim axetil gyógyszer alkalmazási előírásában foglaltakat is figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: A Zinacef nem zavarja az enzimreakción alapuló glycosuria tesztet.

A réz-redukción alapuló módszerek (Benedict, Fehling, Clinitest) eredményét kis mértékben befolyásolhatja. Ez azonban nem vezet álpozitív reakcióhoz, mint néhány cefalosporin esetében.

A kezelés alatt a vér, illetve plazma glükóz tartalmát glükóz-oxidáz vagy hexokináz módszerrel célszerű meghatározni.

A Zinacef a kreatinin-szint meghatározását célzó alkalikus pikrát-próbát nem befolyásolja.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában: Nincs kísérletes adat a cefuroxim embriopathiás vagy teratogén hatására, de mint minden gyógyszer, a terhesség korai szakaszában csak óvatosan adagolható.

A cefuroxim kiválasztódik az anyatejbe, ezért szoptató anyák kezelését elővigyázatosan kell végezni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre és gépkezelőkre: Nem jelentettek.

4.8 Nem-kívánatos hatások, mellékhatások: Viszonylag ritkán fordulnak elő, rendszerint enyhék és átmeneti jellegűek.

Ritkán előfordultak *túlérzékenységi reakciók*: bőrküütések, urticaria, pruritus, interstitialis nephritis, gyógyszer okozta láz, nagyon ritkán anaphylaxia. Mint más cefalosporinokkal kapcsolatban is, egyes esetekben előfordult erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális necrolysis.

Más antibiotikumokhoz hasonlóan, tartós alkalmazása a gyógyszerre nem érzékeny organizmusok (pl. Candida) elszaporodásához vezethet.

Gastrointestinális panaszok, köztük nagyon ritkán pseudomembranosus colitis, előfordulhatnak a kezelés alatt vagy azt követően.

Fontosabb *hematológiai elváltozások*, melyek néhány esetben előfordultak: haemoglobin koncentráció csökkenés, eosinophilia, leukopenia, neutropenia és thrombocytopenia.

A cefalosporinok általában hajlamosak a vörös vérszövetek membránjának felszínén adszorbeálódni és a gyógyszer elleni antitestekkel

reakcióba lépni, ezért a Coombs teszt pozitívvá válhat – ez a jelenség megzavarhatja a transzfúziós keresztreakció eredményét – és nagyon ritkán haemolyticus anaemia jelentkezik.

Ritkán előfordulhat a szérumban a májenzim- és bilirubin-szintek emelkedése, különösen előzetes májbetegségek után, májkárosító hatást azonban nem észleltek.

Az im. injekció helyén átmeneti fájdalom léphet fel. Ez nagyobb adagok esetén inkább előfordulhat, de a kezelés megszakítását nem teszi szükségessé. Iv. injekció adását követően esetenként thrombophlebitis is előfordulhat.

4.9 Túladagolás: A cefalosporinok túladagolásakor a cerebrális izgalom convulsiót okozhat. A szérumban cefuroxim-szintje hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel csökkenthető.

5. Farmakológiai tulajdonságok:

ATC: J01D A06

INN: cefuroxime

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok: Hatóanyaga, a cefuroxim baktericid, a baktérium sejtfalszintézis gátlásával ható cefalosporin, mely ellenáll a legtöbb β -laktamáznak, és számos Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozóra hatásos. Olyan fertőzések kezelésére javallt, melyekben a kórokozó azonosítása még nem történt meg, illetve amelyeket a szerre érzékeny baktérium okozott. Azonkívül hatékony profilaktikum különböző sebészeti beavatkozások esetén.

In vitro a következő mikroorganizmusok ellen hatásos:

Gram-negatív aerob kórokozók: *Escherichia coli*, Klebsiellák, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, Providencia fajok, *Haemophilus influenzae* és *Haemophilus parainfluenzae* (ampicillinre rezisztens törzsek is), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (penicillinázt termelő és nem termelő törzsek), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, Salmonellák.

Gram-pozitív aerob kórokozók: *Staphylococcus aureus* és *Staphylococcus epidermidis* (a penicillinázt termelő törzsek is, a meticillinre rezisztens törzsek nem), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (és más hemolizáló streptococcusok), Streptococcus B csoport (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (viridans csoport).

Egyéb kórokozók: *Borrelia burgdorferi*.

Anaerob kórokozók: Gram-pozitív és Gram-negatív coccusok (köztük a Peptococcus és a Peptostreptococcus törzsek), Gram-pozitív pálcák (köztük a legtöbb Clostridium) és Gram-negatív pálcák (így egyes Bacteroides és Fusobacterium fajok), Propionibacterium fajok.

Nem érzékeny cefuroximra: a *Clostridium difficile*, a pseudomonas és Campylobacter fajok, az *Acinetobacter calcoaceticus*, a *Listeria monocytogenes*, valamint a *Staphylococcus aureus* és a *Staphylococcus epidermidis* meticillin-rezisztens törzsei és a Legionellák.

A következő mikroorganizmusok egyes törzsei rezisztensek: *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, Enterobacter, Citrobacter és Serratia fajok, *Bacteroides fragilis*.

A Zinacef és az aminoglikozidok kombinációja *in vitro* legalább aditív hatásúnak bizonyult, esetenként szinergizmust is észleltek.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok: A cefuroxim az im. adagolást követő 30–45 percen belül éri el a maximális vérszintet. A szérumban felezési idő mind im, mind iv. adás esetén kb. 70 perc. Az élet első heteiben a cefuroxim felezési ideje a szérumban 3–5-szöröse lehet a felnőttekének.

Probenecid egyidejű alkalmazása késleltetheti az antibiotikum kiválasztását, és szérumszint emelkedést okoz.

A cefuroxim fehérjekötődését 33–50 %-ban határozták meg, az alkalmazott módszertől függően.

A cefuroxim csaknem teljes mértékben (85–90 %) változatlan formában kiürül a vizelettel a beadást követő 24 órán belül. Legnagyobb

része az első 6 órában ürül. Nem metabolizálódik, és kb. 50 %-ban glomeruláris filtrációval, kb. 50 %-ban tubuláris szekrécióval választódik ki. A gyakran előforduló kórokozókra nézve a minimális gátló koncentrációt meghaladó cefuroxim-szint érhető el a csontszövetben, a synovialis folyadékban és a csarnokvízben. Agyhártagygyulladás esetén a cefuroxim átmegegy a vér-agy gáton.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei: Nincsenek releváns adatok.

6. Gyógyszerészeti adatok:

6.1 Segédanyagok:

Oldószer: a 250 mg és 750 mg-os injekcióhoz: aqua destillata pro injectione (2 ml, illetve 6 ml) ampullánként. (A 25-szörös, illetve 10-szeres kiszérelés aqua dest. pro inj. nélkül.)

6.2 Inkompatibilitások: A Zinacef nem elegyíthető a fecskendőben aminoglikozid antibiotikumokkal.

A 2,74 %-os nátrium-bikarbonát injekció pH-ja erősen megváltoztatja az oldat színét, ezért ezzel az injekcióval nem ajánlatos a Zinacefet hígítani. Szükség esetén azonban, ha a beteg nátrium-bikarbonát injekciót kap infúzióban, a Zinacef az infúziós készülék csövembe is adagolható.

6.3 Lejáratási idő: 2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások: 25°C alatt, fénytől védve tartandó. Az elkészített injekció 25°C-on 5 órán át, hűtőszekrényben (4°C) tárolva 48 órán át használható fel.

Az elkészített Zinacef oldat és szuszpenzió színe tárolás során erősödhet.

6.5 A csomagolóanyagok fajtái és összetevői:

250 mg por injekcióhoz: 25 db, illetve 10 db gumidugóval, piros színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt színtelen üvegtartály.

250 mg injekció + oldószer: 1 db gumidugóval, piros színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt színtelen

üvegtartály + 1 db „sárga/zöld kódgyűrűkkel és kék színű pontjelzéssel ellátott színtelen forrasztott 2 ml töltettérfogatú ampulla.

750 mg por injekcióhoz: 25 db, illetve 10 db gumidugóval, zöld színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt színtelen üvegtartály.

750 mg injekció + oldószer: 1 db gumidugóval, zöld színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt színtelen üvegtartály + 1 db kék kódgyűrűvel és kék színű törőpont jelzéssel ellátott, színtelen forrasztott 6 ml töltettérfogatú ampulla kartondobozban.

1,5 g por injekcióhoz: 1 db gumidugóval, piros színű alumínium-kupakkal és kék színű műanyag védőlappal lezárt, 1,5 g töltetmögű színtelen üvegtartály kartondobozban.

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások:

Kompatibilitás: 15 ml injekcióhoz való desztillált vízben oldott 1,5 g Zinacef elegyíthető metronidazol injekcióval (500 mg/100 ml), és mindkettő megőrzi hatékonyságát 24 órán át 25°C alatt.

A Zinacef kompatibilis a legtöbb iv. infúziós folyadékkal. 24 órán át megtartja hatékonyságát 0,9 %-os nátrium-klorid injekcióban, 5 %-os glükóz injekcióban, valamint az összetett nátrium-laktát injekcióban (Hartman oldat).

A Zinacef stabilitását 0,9 %-os nátrium-klorid injekcióban és 5 % glükóz injekcióban a hidrokortizon-nátrium foszfát jelenléte nem zavarja. 1,5 g Zinacef kompatibilis 1 g azlocillinnel (15 ml-ben) vagy 5 g-mal (50 ml-ben) 4°C-on tárolva 24 órán át vagy 25°C alatt 6 órán át.

A Zinacef (5 mg/ml) 5 %-os vagy 10 %-os xilit injekcióban 25°C-on 24 órán át tárolható. A Zinacef 1 %-os lidokaint tartalmazó vizes oldatokkal is kompatibilis.

Ugyancsak kompatibilis 24 órán át szobahőmérsékleten, iv. infúzióban elegyítve a következő készítményekkel: heparin (10 és 50 E/ml) 0,9 %-os nátrium-klorid injekcióban, kálium-klorid (10 és 40 mmol/l) 0,9 %-os nátrium-klorid injekcióban.

7. A forgalombahozatali engedély jogosultja: GlaxoSmithKline Kft.

Egyéb készítmények Előadó: Kissné Hegedűs Klára

236./ GERM-X 59 ml kézfertőtlenítő gél 6x forgalomba hozatala és ismertetése

Tájékoztatjuk **Tisztelt Partnereinket**, hogy a **Germ-X EUROPE Kft.** és a **Hungaropharma Rt.** között létrejött megállapodás szerint az alábbi fertőtlenítő forgalmazását megkezdjük:

GERM-X 59 ml kézfertőtlenítő gél 6x

<u>SAP cikkszám:</u>	425674
<u>Régi anyagszám:</u>	63138
<u>Vámtarifa szám:</u>	3808409000
<u>Nagyker. ár:</u>	2.587,- Ft.
<u>Áfa:</u>	15 %
<u>Engedély szám:</u>	OTH 1535-2/2005.

Összetétel: etilalkohol, isopropil-alkohol, carbomer, propilen-glikol, isopropil-myristate, illatanyag, víz.

Antimikrobiális spektrum: baktericid, fungicid

Alkalmazási terület: Higiénés kézfertőtlenítésre

Alkalmazási koncentrációk, behatási idők: Adagolóból 2–3 ml készítményt juttatunk a tenyérbe, majd azt alaposan eldörzsöljük száradásig a kézen (kb. 30 másodperc)

Figyelmeztetés: Csak külső használatra alkalmas.

Kerülni kell a sérült bőrrel való érintkezést.

Ha irritálja a bőrt a készítmény, használatát abba kell hagyni.

Gyermekek elől zárva tartandó, 6 éves kor alatt csak felnőtt felügyeletével használható.

Csecsemők számára nem ajánlott.

Néhány anyagot (pl. fa és műanyag) megszínezhet, felületét károsíthatja.

Tűzvesélyességi osztály: „B” Tűzvesélyes

Biztonsági előírások: **Gyermekek** kezébe nem kerülhet

Kerülni kell a szembejutást

Ha szembe kerül, bő vízzel azonnal ki kell mosni és orvoshoz kell fordulni

Lenyelés esetén azonnal orvoshoz kell fordulni, az edényt/csomagolóburkolatot és a címkét az orvosnak meg kell mutatni.

Tárolás, eltarthatóság: Eredeti, ép, bontatlan csomagolásban száraz, hűvös helyen, 40°C alatt, nyílt lángtól és gyújtóforrástól elkülönítve 2 évig eltartható.

Várjuk szíves megrendelésüket.

Törzskönyvezett galenusi készítmények Előadó: Berki Józsefné – Baranya Dóra

237./ Törzskönyvezett galenusi készítmények forgalomba hozatala

Detergens sulfuratum FoNo VII. Naturland 1x100 g OGYI-T: 9883/01

<u>Hatóanyag:</u>	10,0 g Sulfur praecipitatum tubusonként.
<u>ATC-kód:</u>	D04A
<u>Javallat:</u>	A hajás fejbőr seborrheója (a faggyúmirigyek fokozott működésén alapuló kórfolyamatok) esetén alkalmazható.
<u>Lejárató idő és tárolási körülmények:</u>	1 év, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tárolandó.
<u>Hatáserősségjelzés:</u>	nincs , nem erőshatású.
<u>Rendelhetőség:</u>	Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

<u>SAP kódszám:</u>	16696
<u>Régi kódszám:</u>	M3537
<u>Vámtarifa szám:</u>	3004901902
<u>Beszerezési ár:</u>	341,- Ft.
<u>TB támogatás mértéke:</u>	90 %
<u>összege:</u>	442,- Ft.
<u>Fogy. ár:</u>	491,- Ft.
<u>Nagyker. ár:</u>	372,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Glicerinum Boraxatum FoNo VII. Naturland 1x20 g OGYI-T: 9903/01

<u>Hatóanyag:</u>	4,0 g borax (nátrium-tetraborát) 20 g oldatban.
<u>ATC-kód:</u>	D08A
<u>Javallat:</u>	A nyálkahártya candidiasis (soor-fertőzése), valamint a cukorbetegség perigenitális bőr-soorjának kezelésére alkalmas ecsetelő. A borax enyhén antimikotikus (gombák növekedését gátló) hatású.
<u>Lejárató idő és tárolási körülmények:</u>	1 év, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tartandó.
<u>Hatáserősségjelzés:</u>	nincs , nem erőshatású.
<u>Rendelhetőség:</u>	Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

<u>SAP kódszám:</u>	16780
<u>Régi kódszám:</u>	M3571
<u>Vámtarifa szám:</u>	3004901902
<u>Beszerezési ár:</u>	243,- Ft.
<u>TB támogatás mértéke:</u>	90 %
<u>összege:</u>	319,- Ft.
<u>Fogy. ár:</u>	354,- Ft.
<u>Nagyker. ár:</u>	267,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Pasta zinci oxydati FoNo VII. Naturland 30 g OGYI-T: 9868/01

Hatóanyag: 6,0 g zinci oxidum tégelyenként.
ATC-kód: D02A
Javallat: Ekcéma, kisebb horzsolások, sebek kezelésére.

Lejáratási idő és tárolási körülmények: 2 év, legfeljebb 25°C-on fénytől védve kell tartani.

Hatásereőségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16872
Régi kódszám: M3626
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 275,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 360,- Ft.
Fogy. ár: 400,- Ft.
Nagyker. ár: 303,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Pasta zinci oxydati salicylata FoNo VII. Naturland 30 g OGYI-T: 9858/01

Hatóanyag: 0,60 g acydum salicylicum (szalicilsav)
7,50 zinci oxidum (cink-oxid) tégelyenként.
ATC-kód: D02A
Javallat: Hámhiány kezelésére.

Lejáratási idő és tárolási körülmények: 2 év, legfeljebb 25°C-on tartandó.

Hatásereőségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16779
Régi kódszám: M3570
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 298,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 391,- Ft.
Fogy. ár: 434,- Ft.
Nagyker. ár: 328,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Solutio acidi borici 2 % FoNo VII. Naturland 200 g OGYI-T: 9867/01

Hatóanyag: 4,0 g acidum boricum üvegenként.
ATC-kód: D08A
Javallat: Fertőtlenítőszer.
Lejáratási idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 25°C-on fénytől védve kell tartani.

Hatásereőségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16875
Régi kódszám: M3629
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 231,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 302,- Ft.
Fogy. ár: 336,- Ft.
Nagyker. ár: 254,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Solutio antisudorica FoNo VII. Naturland 50 g OGYI-T: 9872/01

Hatóanyag: 12,0 g alumini chloridum hexahydricum
50 g oldatban.
ATC-kód: D08A
Javallat: Túlzott mértékű izzadás kezelésére szolgál.

Lejáratási idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 25°C-on fénytől védve kell tartani.

Hatásereőségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16629
Régi kódszám: M3485
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 237,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 310,- Ft.
Fogy. ár: 261,- Ft.
Nagyker. ár: 344,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Solutio Castellani Sine Fuchsino FoNo VII. Naturland 1x50 g OGYI-T: 9902/01

Hatóanyag: 0,5 g Acidum boricum, 1,0 g Phenolum
liquefactum és 2,0 g Resorcinum 50 g
oldatban.
ATC-kód: D01A
Javallat: Felületes gombás bőrbetegségek kezelésére alkalmas készítmény.

Lejáratási idő és tárolási körülmények: 15 hónap, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tárolandó.

Hatásereőségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16686
Régi kódszám: M3529
Vámtarifa szám: 3003909000
Beszerzési ár: 214,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 281,- Ft.
Fogy. ár: 312,- Ft.
Nagyker. ár: 235,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Spiritus menthae cum sale FoNo VII. Naturland 100 g OGYI-T: 9873/01

Hatóanyag: 1,0 g Menthae piperitae aetheroleum.
ATC-kód: M01A
Javallat: Rheumás izomfájdalmak kezelésére szolgál. A készítmény hatóanyaga antiszeptikus és gyulladáscsökkentő hatású.

Lejárati idő és tárolási körülmények: 18 hónap, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tartandó.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16873
Régi kódszám: M3627
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 297,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 390,- Ft.
Fogy. ár: 433,- Ft.
Nagyker. ár: 327,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Spiritus salicylatus FoNo VII. Naturland 50 g OGYI-T: 9864/01

Hatóanyag: 1 g Acidum salicylicum.
ATC-kód: D04A
Javallat: Antiseborrhoicum. A készítmény megszünteti a bőrvizketést, valamint enyhe hámlasztó hatással rendelkezik.

Lejárati idő és tárolási körülmények: 15 hónap, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tartandó.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16807
Régi kódszám: M3588
Vámtarifa szám: 3003909000
Beszerzési ár: 254,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 333,- Ft.
Fogy. ár: 370,- Ft.
Nagyker. ár: 279,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Tabletta coffeini 100 mg FoNo VII. Naturland 20x OGYI-T: 9886/01

Hatóanyag: 100,0 mg coffeinum tablettánként.
ATC-kód: N06B
Javallat: A központi idegrendszerre ható gyógyszerkészítmény, amely az idegrendszer fáradékonyágával járó állapotokban

javítja a szellemi működéseket (megfigyelés, ítéletalkotás, eszmetársítás), csökkenti a fáradtságot és az álmoságot. A központi idegrendszerre kifejtett hatása mellett növeli az izmok teljesítőképeségét, ezért alkalmazható általános kimerültség, gyengeség esetén. A fentiekon kívül jelentősége van az alkoholmérgezés, fenyegető légzésbénulás, orthostaticus hypotensio kezelésében is.

Lejárati idő és tárolási körülmények:

2 év, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tartandó.

Hatáserősségjelzés:
Rendelhetőség:

nincs, nem erőshatású.
Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16775
Régi kódszám: M3567
Vámtarifa szám: 3004401002
Beszerzési ár: 199,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 261,- Ft.
Fogy. ár: 290,- Ft.
Nagyker. ár: 219,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum aluminii acetici tartarici FoNo VII. Naturland 50 g OGYI-T: 9875/01

Hatóanyag: 5,00 g alumínium-acetát-tartarát tubusonként.
ATC-kód: D04A
Javallat: Dermatitis (bőrgyulladás), ekcéma és enyhe viszketés esetén alkalmazható.

Lejárati idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16795
Régi kódszám: M3576
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerzési ár: 341,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 442,- Ft.
Fogy. ár: 491,- Ft.
Nagyker. ár: 372,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum glycerini FoNo VII. Naturland 50 g OGYI-T: 9899/01

Hatóanyag: A készítmény hatóanyagot nem tartalmaz.
ATC-kód: D02A

Javallat: Bőrápoló kenőcs a bőr víztartalmának megőrzésére és kiszáradásának megakadályozására.

Lejárató idő és tárolási körülmények: 2 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16794
Régi kódszám: M3575
Vámtarifa szám: 3003909000
Beszerezési ár: 199,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 261,- Ft.
Fogy. ár: 290,- Ft.
Nagyker. ár: 219,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum hydrophilicum nonionicum Ph.Hg. Naturland 100g OGYI-T: 9900/01

Hatóanyag: Nem tartalmaz hatóanyagot.
ATC-kód: D02A
Javallat: Érzékeny bőrre alkalmazható mosdókenőcs. A hajás fejbőrre is alkalmazható.

Lejárató idő és tárolási körülmények: 2 év, legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tárolandó.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16622
Régi kódszám: M3478
Vámtarifa szám: 3003909000
Beszerezési ár: 198,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 259,- Ft.
Fogy. ár: 288,- Ft.
Nagyker. ár: 218,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum hydrosum FoNo VII. Naturland 1x50 g OGYI-T: 9880/01

Hatóanyag: A készítmény hatóanyagot nem tartalmaz.
ATC-kód: D02A
Javallat: Hidratáló hatású bőrvédő kézkenőcs.

Lejárató idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16871
Régi kódszám: M3625
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerezési ár: 209,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 275,- Ft.
Fogy. ár: 305,- Ft.
Nagyker. ár: 230,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum infantum FoNo VII. Naturland 130 g OGYI-T: 9876/01

Hatóanyag: 13,0 g talkum, 13,0 g cink-oxid, 13,0 g alumínium-acetát-tartarát, 13,0 g jecoris aselli oleum A/B tubusonként.

ATC-kód: D02A
Javallat: Bőrvédő kenőcs csecsemők és kisgyermek számára. A bőrön különböző okok folytán (pl. vizelet, stb.), különösen a hajlatokban, hámfosztott, vörös, nedvedző területek képződhetnek, amelyeknek helyi kezelésére szolgál ez a kenőcs, mely elősegíti a bőrfelület hámosodását, gyógyulását.

Lejárató idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

SAP kódszám: 16781
Régi kódszám: M3572
Vámtarifa szám: 3004901902
Beszerezési ár: 359,- Ft.
TB támogatás mértéke: 90 %
összege: 466,- Ft.
Fogy. ár: 518,- Ft.
Nagyker. ár: 391,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum refringerans FoNo VII. Naturland 100 g OGYI-T: 9865/01

Hatóanyag: 4,0 g alumínium aceticum tartaricum tubusonként.

ATC-kód: D08A
Javallat: A bőr enyhe, felületes gyulladásos folyamatainak kezelésére alkalmas készítmény.

Lejárató idő és tárolási körülmények: 1 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

Hatáserősségjelzés: **nincs**, nem erőshatású.
Rendelhetőség: **Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.**

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

<u>SAP kódszám:</u>	16777
<u>Régi kódszám:</u>	M3569
<u>Vámtarifa szám:</u>	3003909000
<u>Beszerzési ár:</u>	291,- Ft.
<u>TB támogatás mértéke:</u>	90 %
<u>összege:</u>	381,- Ft.
<u>Fogy. ár:</u>	423,- Ft.
<u>Nagyker. ár:</u>	320,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Unguentum zinci oxydati FoNo VII. Naturland 30 g OGYI-T: 9944/01

<u>Hatóanyag:</u>	1,5 g zinci oxidum tubusonként.
<u>ATC-kód:</u>	D03A
<u>Javallat:</u>	Váladécsökkentő és szárító hatású fedő kenőcs. Ekcéma, kisebb horzsolások, sebek, aranyér kezelésére alkalmazható. Enyhe adstringens.

<u>Lejárat idő és tárolási körülmények:</u>	2 év, legfeljebb 15°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
---	--

<u>Hatáserősségjelzés:</u>	nincs , nem erőshatású.
<u>Rendelhetőség:</u>	Orvosi rendelvény nélkül is kiadható.

Az árközlés a **2005. július 1-jétől** érvényes árakra vonatkozik.

<u>SAP kódszám:</u>	16776
<u>Régi kódszám:</u>	M3568
<u>Vámtarifa szám:</u>	3004901902
<u>Beszerzési ár:</u>	276,- Ft.
<u>TB támogatás mértéke:</u>	90 %
<u>összege:</u>	362,- Ft.
<u>Fogy. ár:</u>	402,- Ft.
<u>Nagyker. ár:</u>	304,- Ft.

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Naturland Magyarország Kft.

Álláshirdetések

„**Budaörsi** Tesco áruházban tavasszal nyíló gyógyszertár gyógyszerész és asszisztens munkatársakat keres. (Lehet rezidens is.)
Ideális jelölt: dinamikus, jó kommunikációs képességű, csapatszellemű személy, aki a rugalmas időbeosztáshoz jól alkalmazkodik.
Amit kínálunk: kiváló munkahelyi feltételek, jó megközelíthetőség, továbbképzési lehetőség, kiemelt fizetés és egyéb juttatások.
Telefon: 06-20/203-0334”

„Kiemelt bérezéssel GYÓGYSZERÉSZ munkatársat keres a **Pécsről** 2 km-re lévő akkreditált Szent Korona Gyógyszertár.
Lakást biztosítunk. Pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Érdeklődni: a 06-72/371-854 telefonon.”

„Kiemelt bérezéssel GYÓGYSZERÉSZ munkatársat keres a **pécsi** egyműszakos Szent József Gyógyszertár.
Lakást biztosítunk. Pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Érdeklődni: a 06-72/313-882 és 06-30/451-3409 telefonokon.”

„Budapest **III. ker.** Duna-parti, családi hangulatú, akkreditált gyógyszertárba
1 fő rezidens gyógyszerész, vagy gyakorlott gyógyszerész
jelentkezését várjuk napi 6-8 órás munkára.
Telefon este 8 óra után: 240-2832, vagy 06-30/274-5212”

„**Bajai** akkreditált gyógyszertár gyógyszerész munkatársat keres.
Érdeklődni a vezetőnél: 06-20/329-3651 vagy 06-79/321-627”

„**Mátészalkai** akkreditált gyógyszertár gyógyszerész munkatársat keres.
Szolgálati lakás, kiemelt bérezés biztosított.
Jelentkezni a vezetőnél a 06-30/495-9875 telefonszámon lehet.”

„Az **Eurocenter (Óbuda)** bevásárlóközpontban lévő gyógyszertár gyógyszerész és asszisztens munkatársakat keres
főállásban, illetve részmunkaidőben.
A gyógyszertár akkreditált.
Érdeklődni a 06-20/429-4132 vagy 437-4618 telefonszámokon lehet.”

„**X. kerületi** ügyeletes gyógyszertár teljes munkaidős szakgyógyszerészt
és expedáló szakasszisztent keres azonnali belépéssel.
Érdeklődni: a 431-9940 vagy a 06-20/924-4147 telefonszámokon lehet.”

„**A Heim Pál gyermekkórház** intézeti és zártforgalmú gyógyszertára azonnali belépéssel
3 fő gyógyszerészt alkalmaz – rezidens és nyugdíjas is lehet.
Bérezés megegyezés szerint.
Érdeklődni: 06-20/594-2101”

„Gyógyszertár **Keszthelyen** gyógyszerész munkatársat keres.
Érdeklődni: a 06-83/311-183 telefonszámon.”

„Keresünk fiatal, gyógyszerárban dolgozó gyógyszerészeket.
Lehetőséget ajánlunk: hosszú betanulási idő után, heti egy nap elfoglaltságot jelentő tevékenységre.
Néhány elkötelezett, **magas szintű szakmai életút** kialakításának feltétele a doktori cím, és – gépkocsivezetői engedéllyel – a budapesti
indulási lehetőség.
Telefon: 06-30/386-1544”

„Hosszú távban gondolkodó, expediálásban is jártas gyógyszerészt,
gyógyszertári asszisztentst/szakasszisztentst – részmunkaidős is lehet – keresek a **pilisvörösvári** Vízöntő gyógyszertárba.
Gyakorlottak előnyben.
Bérezés, munkaidő beosztás megegyezés szerint.
Kérem érdeklődjön a 06-26/530-261-es telefonszámon!”

„**Tolna megyében** jó kondíciókkal bíró akkreditált gyógyszertár, személyi jog átadással eladó vagy bérbbe vehető.
(Gyógyszerész házaspárnak, illetve gyógyszerész, asszisztens párnak ajánlott.)
Telefon: 06-30/927-7173”

„**Oszták határnál** jól működő patika személyi joga átadó.
(19-20 millió havi forgalom)
06-20/230-8568”

„**Az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet** (Bp. XII. ker. Pihenő út 1. 1529) pályázatot hirdet az intézetben működő gyógy-
szertárba gyógyszerészi állásra.
Bér a Kjt, illetve megegyezés szerint.
Érdeklődni lehet Hegedűs Lászlóné főgyógyszerésznél a 06-1/391-3119 telefonon.”

„**Belvárosi** akkreditált gyógyszertár keres teljes munkaidős munkatársat gyógyszerészi és asszisztensi munkakörbe.
Telefon: 06-30/333-3362”

„A Levendula zártforgalmú egyműszakos gyógyszertár 4 órás részmunkaidős gyógyszerész munkatársat keres. (Lehet nyugdíjas is.)
Pályakezdő gyógyszerészt teljes munkaidőben foglalkoztatnánk. Bér: megbeszélés tárgya.
Érdeklődni: Diósgyőri Kórház Intézeti Gyógyszertár, Dr. Nagy Tiborné főgyógyszerésznél
Telefon: 06-46/531-744”

„A szentendrei hév mellett, **Pomázon** lévő gyógyszertárba, gyógyszerész és asszisztens munkatársat keresek.
Részmunkaidősként vagy időszakos kiegészítőként is érdekel.
Kedvező munkaidő-beosztás és kereseti lehetőség!
Telefon: 06-70/370-4245”

HUNGAROPHARMA 2005/13. KÖZLEMÉNY

Szerkesztése lezárva: 2005. június 30.

KIADJA ÉS TERJESZTI: Hungaropharma Gyógyszerkereskedelmi Rt. Budapest, 1061 Király utca 12.

Felelős kiadó: Szabó Ferenc vezérigazgató Felelős szerkesztő: Termékbevezetési Osztály: Baranya Dóra osztályvezető

Telefon: 268-0527, Fax: 268-0510/1297 mellék

HIRDETÉSSZERVEZÉS: Hungaropharma Gyógyszerkereskedelmi Rt., 1061 Budapest, Király utca 12.

Baranya Dóra, Telefon: 268-0527, Fax: 268-0510/1297 m. E-mail: dora.hollone@hungaropharma.hu

KIADVÁNSZERKESZTÉS: Press GT Kft. 1134 Budapest, Huba u. 10. Telefon: 350-0835/166, 167 Fax: 452-0270

E-mail: info@pressgt.hu

NYOMÁS, KÖTÉSZET: Royal Press Hungary Kft. Felelős: Lakatos Viktor