

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Beloxim 250 mg filmom obložene tablete Beloxim 500 mg filmom obložene tablete (cefuroksim)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Beloxim ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Beloxim.

Detaljne upute o primjeni lijeka Beloxim, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Beloxim i za što se koristi?

Beloxim je generički lijek. To znači da je Beloxim istovjetan referentnom lijeku *Zinnat 250 mg; 500 mg film-coated tablets* koji je već odobren u Europskoj uniji. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Beloxim tablete se primjenjuju u djece i odraslih u liječenju infekcija:

- grla
- sinusa
- srednjeg uha
- pluća ili prsišta
- mokraćnog sustava
- kože i mekih tkiva.

Beloxim tablete se također mogu primijeniti u liječenju Lajmske bolesti (infekcije koju prenose krpelji).

Kako djeluje Beloxim?

Beloxim tablete sadrže antibiotik iz skupine cefalosporina. Djeluje na način da uništava bakterije koje uzrokuju infekcije.

Kako se primjenjuje Beloxim?

Beloxim su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta.

Uzimaju se nakon obroka, jer to poboljšava učinkovitost lijeka. Tablete se uzimaju cijele s vodom, ne smiju se lomiti, drobiti niti žvakati, jer to umanjuje učinkovitost lijeka.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene i trajanju liječenja pacijenti trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Uobičajena doza Beloxim tableta u odraslih je od 250 mg do 500 mg, dva puta na dan ovisno o težini i vrsti infekcije koja se liječi.

Uobičajena doza Beloxim tableta u djece (tjelesne mase 17 do 40 kg) je 15 mg/kg tjelesne mase (do najviše 250 mg), dva puta na dan ovisno o težini i vrsti infekcije koja se liječi. Beloxim tablete nisu prilagođene primjeni u djece tjelesne mase manje od 17 kg.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Beloxim?

Budući da je Beloxim generički lijek, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti, u ispitanika su provedena ispitivanja kojima se dokazuje da je lijek bioekvivalentan referentnom lijeku Zinnat. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave Beloxima?

Budući da je Beloxim generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Beloxim može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Manji broj bolesnika koji se liječi Beloxim tabletama može iskusiti alergijsku reakciju ili moguću ozbiljnu kožnu reakciju. Simptomi ovih reakcija mogu biti sljedeći:

- teške alergijske reakcije. Znakovi uključuju koprivnjaču (vrsta hrapavog kožnog osipa) sa svrbežom, oteklinu lica ili usta koja uzrokuje poteškoće u disanju.
- kožni osip, koji se može promijeniti u mjehuriće te izgledom može podsjećati na male mete (središnja tamna mrlja, okružena sa svjetlijim područjem koje ima tamni prsten na rubu).
- kožni osip raširen po cijelom tijelu s mjehurićima i guljenjem kože (ovo može ukazivati na Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu).
- gljivične infekcije. Lijekovi poput Beloximtableta mogu uzrokovati pojačan rast gljivica (*Candida albicans*) na tijelu što može dovesti do nastanka gljivičnih infekcija. Veća vjerojatnost za ovu nuspojavu je kod dugotrajnog uzimanja ovog lijeka.
- teški proljev (*Pseudomembranosus colitis*). Lijekovi poput Beloxim tableta mogu uzrokovati upalu debelog crijeva što za posljedicu ima teške proljeve, obično s krvi i sluzi, bol u trbuhu i povišenu tjelesnu temperaturu.
- Jarisch-Herxheimerova reakcija. Neki bolesnici mogu dobiti visoku tjelesnu temperaturu, zimicu, glavobolju, bolove u mišićima i kožni osip do kojih može doći tijekom terapije Beloxim tabletama u liječenju Lajmske bolesti. Ovo je tzv. Jarisch-Herxheimerova reakcija. Ovi simptomi obično traju od nekoliko sati do jednog cijelog dana.

U slučaju bilo kojeg od gore navedenih simptoma, potrebno se odmah javiti liječniku.

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- gljivične infekcije (poput infekcije s gljivicom *Candida albicans*)
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu.

Česte nuspojave koje se očituju na krvnim nalazima:

- povećani broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 na 100 bolesnika):

- povraćanje
- kožni osip.

Manje česte nuspojave koje se očituju na krvnim nalazima:

- smanjeni broj krvnih pločica (ove stanice omogućuju zgrušavanje krvi)
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan Coombsov test (krvna pretraga).

Druge nuspojave

Ove nuspojave su izuzetno rijetko zabilježene u bolesnika, te je njihova učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- teški proljev (*pseudomembranosus colitis*)
- alergijske reakcije
- kožne reakcije (uključujući i teške reakcije)
- povišena tjelesna temperatura (vrućica)
- žuta boja bjeloočnica ili kože
- upala jetre (hepatitis).

Nuspojave koje se očituju na krvnim nalazima:

- pojačano raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija).

Na koji način je Beloxim odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Beloxim odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Zinnat. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Beloxim veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Beloxima?

Kako bi se osiguralo da se Beloxim koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Beloxim, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o Beloximu

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Beloxim 250 mg filmom obložene tablete i Beloxim 500 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. prosinca 2014. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Beloxim, pročitajte uputu o lijeku ([http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-14-01-134 .pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-14-01-134.pdf)) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2015.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Beloxim 250 mg filmom obložene tablete
Beloxim 500 mg filmom obložene tablete
(cefuroksim)**

Datum: Veljača 2015.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Beloxim 250 mg filmom obložene tablete i Beloxim 500 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 29. prosinca 2014. godine.

Ovaj lijek indiciran je u liječenju sljedećih infekcija u odraslih i djece:

- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutni bakterijski sinusitis
- akutni oblik otitis media
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
- cistitis
- pijelonefritis
- nekomplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- liječenje ranog stadija Lajmske bolesti.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u Beloxim tabletama je cefuroksim u obliku cefuroksimaksetila. Cefuroksimaksetil je podložan hidrolizi od strane enzima esteraze te nastaje aktivni antibiotik cefuroksim. Cefuroksim inhibira sintezu stanične stjenke bakterije, tako što se veže na penicilin vezujuće proteine (*PBPs-Penicillin Binding Proteins*). Ovo za posljedicu ima prekid u biosintezi stanične stjenke (peptidoglikana), što dovodi do raspada bakterijske stanice i smrti.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Beloxim 250 mg filmom obložene tablete i Beloxim 500 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Zinnat 250 mg; 500 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Glaxo SmithKline GmbH & Co. KG, odobrenog 1989. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Beloxim su filmom obložene tablete koje sadrže 250 mg ili 500 mg cefuroksima u obliku cefuroksimaksetila, pakirane u Al/Al blistere. Blisteri su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 10 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, bezvodni koloidni silicijev dioksid i hidrogenirano biljno ulje. Pomoćne tvari u film ovojnici su hipromeloza, titanijev dioksid (E171) i makrogol 400.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar cefuroksimaksetil je polusintetski antibiotik dobiven iz fermentacijskih produkata. Opisana je u Europskoj farmakopeji.

Cefuroksimaksetil je bijeli do gotovo bijeli amorfnu prašak, djelomično topljiv u vodi, topljiv u acetonu, etilacetatu i metanolu, djelomično topljiv u alkoholu, dolazi kao smjesa (1:1) R i S enantiomera.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar cefuroksimaksetil je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i dodatna ispitivanja navedena u Ovjernici Europske farmakopeje te ispitivanja kristaliničnosti, apsorpcije 10%-tne otopine u acetonu pri 410 nm, veličine čestica, nasipne gustoće i mikrobiološke kakvoće.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka za dvanaest serije djelatne tvari korištenih za proizvodnju neobloženih tableta (stara formulacija lijeka) te za deset serija djelatne tvari korištenih za proizvodnju filmom obloženih tableta (nova formulacija lijeka). Svi rezultati analize su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 3 godine uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je također opisan u CEP-u.

II.3 Lijek

Beloxim 250 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „A33“ na jednoj strani i ravnom drugom stranom.

Beloxim 500 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „A34“ na jednoj strani i ravnom drugom stranom.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti tablete esencijalno slične tabletama referentnog lijeka Zinnat. Primarno je proizvođač razvio oblik tableta bez film-ovojnice kako bi izbjegao patentirani oblik Zinnat tableta. Priloženi su podaci o razvoju formulacije koji obuhvaćaju podatke o razvoju prikladne metode za oslobađanje djelatne tvari iz tableta, podatke o izboru i količini pomoćnih tvari u formulaciji, razvoju proizvodnog postupka. Temeljem pritužbi korisnika tableta na njihov gorak okus, proizvođač je odlučio promijeniti formulaciju lijeka i započeti s proizvodnjom filmom obloženih tableta kako bi time prikrio gorčinu koja potječe od cefuroksimaksetila. Formulacija filmom obloženih tableta nije se promijenila u

kvalitativnom i kvantitativnom sastavu djelatne i pomoćnih tvari u odnosu na formulaciju neobloženih tableta do faze oblaganja tableta (dodane su samo pomoćne tvari koje se koriste u oblaganju tableta).

Dostavljeni su rezultati dvaju ispitivanja bioekvivalencije s neobloženim tabletama od 500 mg, kojima je potvrđena bioekvivalentnost neobloženih tableta od 500 mg s referentnim lijekom *Zinnat 500 mg film-coated tablets*.

Usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz serija tableta od 500 mg ispitivanog i referentnog lijeka korištenih u ispitivanju bioekvivalencije potvrđeno je da su profili oslobađanja tableta slični u sva tri medija.

Obzirom da je ispitivanje bioekvivalencije provedeno samo s neobloženim tabletama, usporednim profilom oslobađanja neobloženih i obloženih tableta potvrđena je sličnost dviju formulacija. Temeljem navedenog, smatra se da se podaci iz ispitivanja bioekvivalencije na neobloženim tabletama mogu ekstrapolirati i na filmom obložene tablete.

Za niže jačine lijeka zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Sličnost profila oslobađanja potvrđena je pri tri različita pH između ispitivanog lijeka jačine iz ispitivanja bioekvivalencije i jačine za koju se traži izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije (za tablete i filmom obložene tablete).

Proizvodni postupak koji se provodi suhom granulacijom odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Zahtjevom kakvoće proizvođača odgovornog za puštanje lijeka u promet obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. U zahtjevu kakvoće u roku valjanosti lijeka propisana je viša granica za sadržaj vode, zbog mogućnosti navlačenja vlage u tablete tijekom roka valjanosti. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti za po tri serije svake jačine lijeka do 24 mjeseci pri 25°C/60%RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75%RV. Svi rezultati su unutar predloženih granica. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja. Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je za jednu seriju filmom obloženih tableta od 500 mg direktno izloženih UV izvoru svjetla i fluorescentnom izvoru svjetla. Svi kritični parametri tijekom ispitivanja fotostabilnosti su unutar granica zahtjeva kakvoće te je zaključeno kako je lijek fotostabilan.

Proizvođač lijeka obvezao se nastaviti započeto ispitivanje dugoročne stabilnosti filmom obloženih tableta te uključiti prve tri komercijalne serije svake jačine filmom obloženih tableta u praćenje stabilnosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Beloxim je generički lijek referentnog lijeka *Zinnat 250 mg; 500 mg film-coated tablets* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja cefuroksima već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar cefuroksim, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati dvaju ispitivanja bioekvivalencije u kojima je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Beloxim 500 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Zinnat 500 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Glaxo SmithKline GmbH & Co. KG.

Tražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu od 250 mg na temelju:

- istog proizvodnog postupka,
- linearne farmakokinetike,
- istog kvalitativnog sastava i proporcionalnosti doza,
- prikladnih ispitivanja profila oslobađanja djelatne tvari.

Prvo ispitivanje bioekvivalencije iz 2005. godine provedeno je između tableta ispitivanog i referentnog lijeka natašte. Obzirom na navod u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava referentnog lijeka da se lijek treba uzimati nakon obroka kako bi se poboljšala apsorpcija lijeka, naknadno je 2010. godine provedeno dodatno ispitivanje bioekvivalencije, koje je provedeno između tableta ispitivanog i referentnog lijeka nakon standardiziranog obroka.

Ispitivanje bioekvivalencije iz 2005. godine bilo je otvoreno, randomizirano s dva perioda, dvije sekvence, dva tretmana, križno, jednom dozom natašte usporedno za ispitivani lijek i referentni lijek s periodom ispiranja od 9 dana, provedeno na zdravim dobrovoljcima.

U ispitivanje je, prema protokolu, bilo uključeno 34+2 zdrava dobrovoljca u dobi od 18 do 37 godina, visine od 154-178 cm, tjelesne težine 50-72 kg. Jedan ispitanik nije završio drugi period zbog pozitivnog nalaza na kanabis u urinu te je isti zamijenjen i u analizu su, u skladu s protokolom, uključena 34 ispitanika.

Uzorci su prikupljeni prije doziranja i 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0 i 12,0 sati nakon doziranja.

Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC_{0-t} ug/ml/h	AUC_{0-∞} ug/ml/h	C_{max} ug/ml	t_{max} h
Ispitivani lijek	22,65	23,21	6,29	2,00
Referentni lijek	22,58	23,11	6,35	2,25

*Omjer (90% CI)	100,30 (94,13-106,88)	100,44 (94,33-106,93)	99,00 (91,85-106,71)	/
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Drugo ispitivanje bioekvivalencije iz 2010. godine bilo je otvoreno, randomizirano s dva perioda, dvije sekvence, dva tretmana, križno, jednom dozom nakon standardiziranog obroka, usporedno za ispitivani i referentni lijek s periodom ispiranja od 11 dana, provedeno na zdravim dobrovoljcima.

Ispitivanje je provedeno na 36 zdravih dobrovoljaca u dobi 18-36 godina, visine 151-185cm, tjelesne težine 50-72 kg, od kojih je njih 34 završilo oba perioda (i uključena su u statističku analizu). Dva ispitanika nisu došla na početak drugog perioda.

Uzorci krvi su uzimani prije doziranja i 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 14.00 i 16.00 sati nakon doziranja.

Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC_{0-t} µg/ml/h	AUC_{0-∞} µg/ml/h	C_{max} µg/ml	t_{max} h
Ispitivani lijek	29,89	30,26	7,31	2,5
Referentni lijek	31,43	31,75	8,22	2,75
*Omjer (90% CI)	95,09 (90,85-99,53)	95,33 (91,21-99,64)	88,86 (81,89-96,43)	/
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

S obzirom da je ispitivanje bioekvivalencije provedeno s neobloženim tabletama, dodatno su priloženi usporedni profili oslobađanja u svrhu potpore izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije uslijed izmjene u formulaciji (iz tableta u filmom obložene tablete). Iz priloženih rezultata usporednih profila oslobađanja može se zaključiti kako oblaganje tableta filmom nije utjecalo na oslobađanje djelatne tvar tj. da su usporedni profili oslobađanja između filmom obloženih i neobloženih tableta slični.

Na temelju dostavljenih ispitivanja bioekvivalencije i rezultata usporednih profila oslobađanja zaključeno je da je dokazana bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka (u jačini od 500 mg) i natašte i nakon standardiziranog obroka.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu od 250 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između referentnog i ispitivanog lijeka te između ispitivanog lijeka jačine iz ispitivanja bioekvivalencije te jačine za koju se traži izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije (za tablete i filmom obložene tablete). Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Zaključeno je kako su usporedni profili oslobađanja za dvije jačine (500 mg i 250 mg) ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka 500 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka 250 mg.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul I*.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul V*, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Beloxim.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku *Cefuroxime Aurobindo 125 mg, 250 mg, 500 mg tablets*, te prihvaćenog u sklopu decentraliziranog postupka PT/H/0461/01-03/DC.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Beloxim odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Zinnat 250 mg; 500 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Beloxim i tableta referentnog lijeka (na tabletama od 500 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja potvrđena je bioekvivalencija lijeka Beloxim s referentnim lijekom Zinnat.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD (eng. *Quality Review of Documents*) predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Beloxim 250 mg filmom obložene tablete i Beloxim 500 mg filmom obložene tablete 29. prosinca 2014. godine.