

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Azolar 10 mg tablete**  
**Azolar 15 mg tablete**  
**Azolar 30 mg tablete**  
**(aripiprazol)**

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

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

### **Što je Azolar i za što se koristi?**

Azolar je generički lijek. To znači da je Azolar istovjetan referentnom lijeku Abilify 10 mg; 15 mg; 30 mg tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. 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.

Azolar se koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 15 ili više godina koji boluju od bolesti karakterizirane simptomima poput onih da osoba čuje vidi ili osjeća stvari kojih nema, a mogu se javiti i sumnjičavost, pogrešno vjerovanje, nepovezan govor i ponašanje te emocionalna tupost. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

Azolar tablete se također koriste za liječenje odraslih osoba te adolescenata u dobi od 13 godina i starijih koji boluju od stanja čiji su simptomi “povišeno” raspoloženje, pretjerana količina energije, potreba za manjom količinom sna nego obično, vrlo brz govor i ubrzan tijek misli te ponekad teška razdražljivost.

Ovaj lijek također sprječava povratak takvog stanja u odraslih bolesnika koji su prethodno imali odgovor na terapiju Azolar tabletama.

### **Kako djeluje Azolar?**

Djelatna tvar u Azolaru je aripiprazol koji pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Točan mehanizam njegova djelovanja nije poznat, ali se zna da se veže na nekoliko različitih receptora na površini živčanih stanica u mozgu koji su uključeni u razvoj shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I. Djelujući na te receptore aripiprazol pomaže normalizirati aktivnost mozga, smanjuje psihotične ili manične simptome te sprječava njihov povratak.

### **Kako se primjenjuje Azolar?**

Azolar tablete uzimaju se kroz usta, s čašom vode, jedanput na dan, neovisno o obroku. Azolar 15 mg tablete i Azolar 30 mg tablete se uzimaju cijele, dok Azolar 10 mg tablete imaju razdjelni urez i mogu se prepoloviti na dva jednaka dijela.

Preporučena doza za odrasle je 15 mg jedanput dnevno. Međutim, liječnik može propisati manju ili veću dozu, koja smije iznositi najviše 30 mg jedanput dnevno.

U djece i adolescenata liječenje aripirazolom može se započeti nižom jačinom lijeka u obliku oralne otopine (tekućine) drugog proizvođača. U nastavku liječenja doza se može postupno povećavati do preporučene doze za adolescente od 10 mg jedanput dnevno. Međutim, liječnik može propisati manju ili veću dozu, koja smije iznositi najviše 30 mg jedanput dnevno.

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

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Azolar?**

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

### **Koje su moguće nuspojave Azolara?**

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

Kao i svi drugi lijekovi, Azolar može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Azolar odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Azolar odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Abilify. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Azolar 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 Azolara?**

Kako bi se osiguralo da se Azolar koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Azolar, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

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

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Ostale informacije o Azolaru**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Azolar 10 mg tablete, Azolar 15 mg tablete i Azolar 30 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 22. prosinca 2014. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Azolar, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2018.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Azolar 10 mg tablete  
Azolar 15 mg tablete  
Azolar 30 mg tablete  
(aripiprazol)**

**Datum: Veljača 2018.**

## 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 Azolar 10 mg tablete, Azolar 15 mg tablete i Azolar 30 mg tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 22. prosinca 2014. godine.

Ovaj lijek je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 i više godina.

Aripiprazol je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih su prethodne manične epizode odgovorile na liječenje aripiprazolom.

Također je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana.

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

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom djelomičnog agonizma s dopaminskim D<sub>2</sub> i serotoninskim 5HT<sub>1a</sub> receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5HT<sub>2a</sub> receptorima. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninske 5HT<sub>1a</sub> i 5HT<sub>2a</sub> receptore i umjeren afinitet za dopaminske D<sub>4</sub>, serotoninske 5HT<sub>2c</sub> i 5HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergičke i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Azolar 10 mg tablete, Azolar 15 mg tablete i Azolar 30 mg 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 Abilify 10 mg; 15 mg; 30 mg tablete, nositelja odobrenja Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Velika Britanija, odobrenog prvi puta u Europskoj uniji 2004. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Azolar su tablete koje sadrže 10 mg, 15 mg ili 30 mg aripiprazola, a pakirane su u oPA/Al/PVC//Al blistere. Blisteri su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat te crveni željezov oksid (E172) (u tabletama od 10 mg i 30 mg) i žuti željezov oksid (E172) (u tabletama od 15 mg).

## **II.1 Djelatna tvar**

Djelatna tvar aripiprazol opisana je u Europskoj farmakopeji.

Aripiprazol je opisan kao bijeli ili gotovo bijeli kristali ili kristalni prašak, gotovo netopljiv u vodi, topljiv u metilenkloridu, vrlo slabo topljiv u etanolu (96-postotni).

Inicijalno je prijavljena djelatna tvar aripiprazol u obliku bezvodne kristalne forme tip II te je za prijavljenog proizvođača korištena ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar aripiprazol je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen s monografijom Europske farmakopeje te zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisani zahtjev za raspodjelu veličine čestica.

Priloženi su certifikati analize za više serija djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH protokolu na više serija aripiprazola. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku na temperaturi od 25 °C.

U srpnju 2017. godine odobren je dodatni proizvođač aripiprazola u obliku polimorfa tip I, koji je higroskopan.

Za djelatnu tvar novog proizvođača aripiprazola u obliku polimorfa tip I 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 aripiprazol novog proizvođača je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje te je dodatno propisana identifikacija polimorfa tip I aripiprazola i ispitivanje raspodjele veličine čestica.

Certifikati analize dostavljeni su za više serija aripiprazola novog proizvođača i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari novog proizvođača aripiprazola, proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 2 godine uz čuvanje u opisanom spremniku.

## **II.2 Lijek**

Aripiprazol 10 mg tableta je pravokutna, bikonveksna, svijetlo ružičasta tableta s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta ima razdjelni urez koji omogućava lomljenje tablete na dva dijela pri čemu se osigurava da svaka polovica tablete sadrži 5 mg.

Aripiprazol 15 mg tableta je okrugla, ravna, svijetlo žuta tableta.

Aripiprazol 30 mg tableta je okrugla, bikonveksna, svijetlo ružičasta tableta.

Svrha razvoja lijeka bila je proizvesti aripiprazol 10 mg, 15 mg i 30 mg tablete, generički ekvivalentne referentnom lijeku Abilify tablete, nositelja odobrenja Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

U razvoju formulacije korištena je bezvodna forma djelatne tvari (kristalna forma tip II). Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 10 mg. Kao potpora ispitivanju bioekvivalencije priloženi su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između Azolar 10 mg, 15 mg i 30 mg tableta i referentnog lijeka Abilify 10 mg, 15 mg i 30 mg tablete s tržišta Europske unije u tri medija, koji ukazuju na slično oslobađanje. Za jačine lijeka od 15 mg i 30 mg prihvaćeno je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije budući su zadovoljeni svi uvjeti u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\* te je priloženim usporednim profilima oslobađanja između bioekvivalencijske serije ispitivanog lijeka i jačina od 15 mg i 30 mg demonstrirana sličnost oslobađanja.

Uz uvođenje dodatnog proizvođača aripiprazola u obliku polimorfa tip I, proizvođač lijeka je proveo usporedbu profila oslobađanja djelatne tvari između Aripiprazol 10 mg, 15 mg i 30 mg tableta proizvedenih s polimorfom tip I aripiprazola novog proizvođača i Aripiprazol 10 mg, 15 mg i 30 mg tableta (uključujući i bioseriju jačine 10 mg) proizvedenih s polimorfom tip II aripiprazola ranije odobrenog proizvođača te je zaključeno da su profili oslobađanja djelatne tvari slični, na temelju čega je prihvaćeno i obrazloženje za neprovođenje nove studije bioekvivalencije.

Proizvodni postupak adekvatno je opisan odgovarajuće postavljene zahtjeve procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka za sve tri jačine. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija lijeka (starijih serija s polimorfom tip II i novijih serija s polimorfom tip I aripiprazola). Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više serija svih triju jačina lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

Ispitivanjem stabilnosti na novijim serijama lijeka proizvedenim s polimorfom tip I aripiprazola zaključeno je da uvođenje druge polimorfne forme aripiprazola ne utječe na stabilnost lijeka te je stoga za sve tri jačine lijeka proizvedene s polimorfom tip I aripiprazola također prihvaćen rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Azolar je generički lijek referentnog lijeka Abilify 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 aripiprazola već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, u jačini od 10 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Abilify 10 mg tablete, nositelja odobrenja Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), ispitivanje bioekvivalencije bi trebalo biti provedeno na najvišoj jačini lijeka, ali podnositelj zahtjeva je izostanak ispitivanja na najvišoj jačini lijeka opravdao time da lijek ima lošu podnošljivost što rezultira brojnim nuspojavama od kojih neke mogu biti opasne po život. Loša podnošljivost može dovesti do brojnih nuspojava i do odustajanja ispitanika od ispitivanja te je stoga primjena doze od 10 mg u ispitivanju bioekvivalencije opravdana.

Za druge dvije jačine lijeka (15 mg i 30 mg) zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih podataka:

- sve jačine su proizvedene jednakim proizvodnim postupkom
- kvalitativni sastav različitih jačina lijeka je isti te je sastav svih jačina lijeka kvantitativno proporcionalan
- dostupna *in vitro* disolucijska ispitivanja pokrivaju pH raspon 1,2 – 6,8.

Provedeno je randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta ispitivanog i referentnog lijeka jačine 10 mg natašte, u 30 odraslih ispitanika (starosti 45-60 godina) s periodom ispiranja od 35 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te u 0,5, 1,00, 1,33, 1,67, 2,00, 2,33, 2,67, 3,00, 3,50, 4,00, 4,50, 5,00, 6,00, 8,00, 12,0, 16,0, 24,0, 36,0, 48,0 i 72,0 sata nakon primjene lijeka. Dva ispitanika su isključena iz ispitivanja zbog opravdanih razloga te je 28 ispitanika uključeno u statističku analizu. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja.



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

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-72</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	1501.506 ± 274.976	44.552 ± 9.742	2.67 (1.33, 12)
Referentni lijek	1511.346 ± 341.711	44.488 ± 10.130	2.67 (1.33, 5)
*Omjer (90% CI)	100.93 (97.12 - 104.88)	100.63 (93.13 - 108.73)	
AUC <sub>0-72</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu do 72h.		
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.		
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.		

\* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-72</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine od 15 mg i 30 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 10 mg, 15 mg i 30 mg. 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 profili oslobađanja za sve jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 10 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 15 mg i 30 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 s važećom 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 Azolar.

## V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivost upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Azolar odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Abilify 10 mg; 15 mg; 30 mg tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Azolar i tableta referentnog lijeka (na tabletama od 10 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Azolar s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Azolar 10 mg tablete, Azolar 15 mg tablete i Azolar 30 mg tablete 22. prosinca 2014. godine.

## VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Izmjena tip II B.I.z : ažuriranje ASMF-a za djelatnu tvar aripiprazol	/	12.08.2016.	26.05.2017.	odobreno
Izmjena tip II B.III.1 a) 3: Podnošenje Ovjernice Ph. Eur. za aripiprazol (polimorf tip I) dodatnog proizvođača	/	14.09.2016.	21.07.2017.	odobreno