

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete
Almirincomb 4 mg/10 mg tablete
Almirincomb 8 mg/5 mg tablete
Almirincomb 8 mg/10 mg tablete
(perindopril-tert-butilamin/amlopidin)

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

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

Što je Almirincomb i za što se koristi?

Almirincomb sadrži dvije djelatne tvari u jednoj tableti. Jedna djelatna tvar je perindopril, a druga amlopidin. Almirincomb je namijenjen liječenju visokog krvnog tlaka (hipertenzije) i/ili liječenju stabilne bolesti koronarnih arterija (stanje kod kojega je opskrba srca krvlju smanjena ili blokirana) u odraslih bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti zasebnim tabletama perindopрила i amlopidina. Bolesnici koji se liječe zasebnim tabletama perindopрила i amlopidina mogu ih zamijeniti jednom tabletom Almirincombа.

Kako djeluje Almirincomb?

Perindopril je ACE-inhibitor (inhibitor konvertaze angiotenzina). Amlopidin je kalcijev antagonist koji pripada skupini lijekova zvanj dihidropiridini. Zajedno djeluju tako što proširuju i opuštaju krvne žile pa krv kroz njih lakše prolazi i srce lakše održava dobar protok krvi.

Kako se primjenjuje Almirincomb?

Tabletu je potrebno progutati uz čašu vode, po mogućnosti uvijek u isto vrijeme, najbolje ujutro prije jela. Uobičajena doza je jedna tableta dnevno, međutim liječnik će odrediti prikladnu dozu za svakog bolesnika.

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Almirincomb?

Lijek Almirincomb sadrži kombinaciju poznatih djelatnih tvari te je u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene dostavljena klinička dokumentacija koja sadrži znanstvene članke koji opisuju pojedina randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, te nekoliko sustavnih pregleda i meta-analiza provedenih ispitivanja, a literatura cjelokupnog kliničkog opusa nastala je u posljednjih 10 do 15 godina.

Ovaj lijek je ispitan u tzv. ispitivanju bioekvivalencije, kliničkom ispitivanju jedne doze lijeka u zdravih osoba. U tom ispitivanju je dokazano da uzimanjem ovog lijeka u krv dopijeva jednaka količina njegovih djelatnih tvari kao kada se uzmu dvije odvojene tablete, od kojih svaka sadrži po jednu od djelatnih tvari ovog lijeka u istoj količini.

Koje su moguće nuspojave lijeka Almirincomb?

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Almirincomb odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Almirincomb odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelatnosti i sigurnosti primjene. Zaključeno je da je korist primjene lijeka Almirincomb veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Almirincomb?

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

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

Ostale informacije o lijeku Almirincomb

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Almirincomb 4 mg/5 mg tablete, Almirincomb 4 mg/10 mg tablete, Almirincomb 8 mg/5 mg tablete i Almirincomb 8 mg/10 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. studenog 2019. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Almirincomb, 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 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete
Almirincomb 4 mg/10 mg tablete
Almirincomb 8 mg/5 mg tablete
Almirincomb 8 mg/10 mg tablete
(perindopril-tert-butilamin/amlodipin)

Datum: Veljača 2020.

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 Almirincomb 4 mg/5 mg tablete, Almirincomb 4 mg/10 mg tablete, Almirincomb 8 mg/5 mg tablete i Almirincomb 8 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., RH dana 27. studenog 2019. godine.

Ovaj lijek indiciran je kao supstitucijska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti u bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom perindopрила i amlodipina u odgovarajućim dozama.

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

Lijek pripada skupini lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Sadrži dvije djelatne tvari: perindopril i amlodipin.

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertaze, enzima koji omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikina u nedjelatni heptapeptid.

Inhibicijom enzima smanjuje se razina angiotenzina II zbog čega raste aktivnost renina u plazmi, a smanjuje se lučenje aldosterona što posljedično dovodi do snižavanja krvnog tlaka.

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) te inhibitor transmembranskog dotoka kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje srca na način da širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor koji srce mora svladavati pri radu. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kisikom.

Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno uključuje i širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola i u normalnim i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Perindopril i amlodipin zajedno djeluju tako što proširuju i opuštaju krvne žile, smanjuju periferni vaskularni otpor (tlačno opterećenje srca) i snižuju krvni tlak.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Almirincomb 4 mg/5 mg tablete, Almirincomb 4 mg/10 mg tablete, Almirincomb 8 mg/5 mg tablete i Almirincomb 8 mg/10 mg tablete dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene ovog lijeka temeljen je na znanstvenim podacima iz kliničkih ispitivanja s kombinacijom i jedno-komponentnim lijekovima koji sadrže perindopril i/ili amlodipin. Dodatno, komparativnim kliničkim ispitivanjem bioraspoloživosti dokazana je bioekvivalentnost ovog lijeka s originalnim jedno-komponentnim lijekovima koji sadrže perindopril i amlodipin.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Almirincomb 4 mg/5 mg tableta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna Almirincomb 4 mg/10 mg tableta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna Almirincomb 8 mg/5 mg tableta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna Almirincomb 8 mg /10 mg tableta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Tablete su pakirane u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji. U kutiji se nalazi 30 tableta.

Pomoćne tvari u tableti su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat vrsta A, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Lijek sadrži dvije djelatne tvari, perindopril-tert-butilamin i amlodipin.

Obje djelatne tvari opisane su u Europskoj farmakopeji i za obje djelatne tvari korištene su procedure Ph. Eur. Ovjernicom . Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ph. Eur. Ovjernicu (CEP) o prikladnosti monografije Europske farmakopeje 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.

Perindopril-tert-butilamina je bijeli do skoro bijeli, slabo higroskopian, kristalni prašak, lako topljiv u vodi i alkoholu, umjereno topljiv u metilen kloridu.

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

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar usklađen je s monografijom Ph. Eur. i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari, s dodatnim, interno propisanim zahtjevom za polimorfni oblik i mikrobiološku kakvoću.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize za četiri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica zahtjeva kakvoće.

Za podatke o primarnom spremniku i ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu, prema kojem je period retestiranja 3 godina ukoliko se djelatna tvar čuva u propisanom spremniku.

Amlodipinbesilat je bijeli do gotovo bijeli prašak, teško topljiv u vodi i 2-propanolu, lako topljiv u metanolu, umjereno topljiv u bezvodnom etanolu.

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

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar usklađen je s monografijom Ph. Eur. i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari, s dodatnim, interno propisanim zahtjevom za mikrobiološku kakvoću i veličinu čestica.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize za tri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica zahtjeva kakvoće.

Za podatke o primarnom spremniku i ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu, prema kojem je period retestiranja 5 godina ukoliko se djelatna tvar čuva u propisanom spremniku.

II.3 Lijek

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, bikonveksne, promjera 7 mm.

Almirincomb 4 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, plosnate s otisnutim „15“ na jednoj strani, promjera 9 mm.

Almirincomb 8 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, bikonveksne s otisnutim „100“ s jedne te „^5“ s druge strane, promjera 9 mm.

Almirincomb 8 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s otisnutim „5“ s jedne strane, promjera 9,5 mm.

Cilj razvoja bio je lijek (više lijekova različitih jačina) koji bi bio kombinacija djelatnih tvari perindopril-tert-butilamina i amlodipina (u obliku besilata), a koji bi odgovarao izvornim lijekovima koji sadrže po jednu od navedenih djelatnih tvari (tj. referentnom lijeku Prestarium® filmom obložene tablete/perindoprilarginin i Norvasc® filmom obložene tablete/amlodipin (u obliku besilata). Bilo je potrebno razviti proizvodni postupak prikladan za navedeni farmaceutski oblik koji bi bio reproducibilan i koji bi dao lijek željene kakvoće i stabilan nakon opremanja.

Priloženi su odgovarajući podaci o svojstvima djelatnih i pomoćnih tvari te mikrobiološkim svojstvima lijeka.

Kvalitativan sastav lijeka je temeljen na pomoćnim tvarima koje sadrži pojedini referentni lijek odnosno cilj je bio postići zadovoljavajuću stabilnost lijeka kao i sličnost karakteristika u *in vitro* ispitivanjima.

Priloženi su usporedni profili oslobađanja pilot serija ispitivanog lijeka svih jačina (po dvije serije svake jačine) s profilima oslobađanja pojedinog referentnog lijeka (2 serije Norvasc filmom obloženih tableta i 2 serije Prestarium filmom obloženih tableta). Na temelju rezultata potvrđena je *in vitro* sličnost između serije ispitivanog lijeka sa serijama pojedinog referentnog lijeka, kao i serijama ispitivanog lijeka ostalih jačina.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Proizvodni postupak je detaljno opisan s navedenim veličinama sita te brzinama i vremenima miješanja. Priložen je jasan dijagram tijeka s navedenim procesnim kontrolama.

Priložen je zaseban zahtjev kakvoće za svaku jačinu lijeka te su dodatno odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevi kakvoće sadrže sva ispitivanja u skladu sa Ph. Eur. i važećom smjernicom ICH Q6A.

Granice za sadržaj djelatnih tvari i oslobađanje sadržaja djelatnih tvari iz lijeka su iste u oba zahtjeva kakvoće, dok se za onečišćenja razlikuju. Korištene analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je na po tri pilot serije svake jačine lijeka. Svi dobiveni rezultati u svim uvjetima su unutar granica zahtjeva kakvoće bez zabilježenih većih trendova odstupanja. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci, uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C tableta jačine 4 mg/10 mg, dok tablete u jačini 4 mg/5 mg, 8mg/5 mg i 8 mg/10 mg ne zahtijevaju čuvanje na određenoj temperaturi.

Dostavljeni su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti provedeni u skladu s ICH Q1B smjernicom, kojima je potvrđeno da su tablete osjetljive na svjetlo te ih je potrebno čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svijetlosti i vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Almirincomb sadrži perindopril-tert-butilamin i amlodipin.

Neklinički podaci, za pojedine komponente lijeka Almirincomb, nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Profil toksičnosti ove kombinacije odgovara onome pojedinačnih komponenti, bez povećane toksičnosti ili neočekivanih nalaza.

III.2 Farmakologija

U nekliničkom izvješću su prikazani literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari pojedinačno. Ispitivanja lijeka na životinjama nisu provedena. Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na smjernicu Europske agencije za lijekove za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005) u kojoj je navedeno da nije potrebno provesti dodatna neklinička ispitivanja za kombinacije djelatnih tvari koje su u dugotrajnoj kliničkoj primjeni u drugim kombinacijama i kod kojih nisu ustanovljene farmakokinetičke interakcije. Predmeni lijek je generička kombinacija koja sadrži poznate djelatne tvari koje su u kliničkoj primjeni više od 10 godina kao monoterapija ili u kombinacijama. Klinička primjena ne ukazuje da bi kombinacija ovih djelatnih tvari izazvala nepoželjne farmakokinetičke interakcije.

Vezano uz navedeno, ne provođenje novih nekliničkih farmakodinamskih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom ocjenjeno je kao prihvatljivo.

III.3 Farmakokinetika

Neklinička dokumentacija sadrži literaturne podatke o farmakokinetičkim svojstvima djelatnih tvari pojedinačno, uz navod nekliničkog stručnjaka da nema literaturnih podataka koji bi ukazivali da su provedena nova neklinička ispitivanja za ovu kombinaciju.

Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005). Vezano uz navedeno, ne provođenje novih nekliničkih farmakokinetičkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom ocjenjeno je kao prihvatljivo.

III.4 Toksikologija

U ekspertnom nekliničkom izvješću prikazani su literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari pojedinačno. U izvješću se navodi da nema literaturnih podataka koji bi ukazivali da su provedena nova toksikološka ispitivanja za ovu kombinaciju, što je prihvatljivo obzirom na vrstu zahtjeva.

Dostavljeni neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti djelatnih tvari pojedinačno. Kako je riječ o djelatnim tvarima u dugotrajnoj kliničkoj primjeni, ne očekuje se da bi kombinacija ovih djelatnih tvari mogla uzrokovati neočekivane toksikološke učinke kod primjene preporučenih dnevnih doza.

Procjena sigurnosti onečišćenja i pomoćnih tvari u lijeku je provedena. Proizvodni podaci i podaci o stabilnosti ne ukazuju na mogući toksični učinak uzrokovan onečišćenjima u lijeku.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Uzimajući u obzir učinak perindoprila i amlodipina na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena lijeka tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena kombinacije perindoprila i amlodipina ne preporučuje se tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku ili o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja.

Plodnost

Klinički podaci o potencijalnom učinku amlodipina na plodnost su nedostadni. U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. U jednoj studiji na prepubertetskim štakorima zabilježeni su slični neželjeni učinci na plodnost kod mužjaka.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

S obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje te se očekuje da će zamijeniti do sada korištene monokomponentne lijekove istih djelatnih tvari, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište povećati opseg korištenja perindopрила i amlodipina, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ove djelatne tvari, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Lijek Almirincomb registriran je u skladu s člankom 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), kao nova kombinacija djelatnih tvari. Lijekovi koji sadrže fiksne kombinacije perindopрила i amlodipina na tržištu EU su od 2008. godine. Djelotvornost i sigurnost njihove istovremene primjene je klinički dokazana i postmarketinški praćena.

Fiksne kombinacije zauzimaju znatan udio tržišta lijekova u području kardiovaskularne prevencije i lijećenja, što je i u skladu s trendovima u terapijskim smjernicama. Znaćajan udio bolesnika s hipertenzijom ili višestrukim faktorima rizika za ozbiljne kardiovaskularne bolesti zahtjeva lijećenje s više lijekova, a fiksne kombinacije takvih lijekova dokazano poboljšavaju suradljivost i ustrajnost u lijećenju te stoga doprinose i većem uspjehu lijećenja. U skladu s ovim trendovima revidirana je i smjernica Europske agencije za lijekove za klinički razvoj fiksnih kombinacija (EMA/CHMP/158268/2017).

S farmakološkog stanovišta Almirincomb je nova oralna formulacija s trenutnim oslobađanjem koja objedinjuje djelatne tvari iz dva jedno-komponentna lijeka. Revidirana smjernica za razvoj fiksnih kombinacija preporuča da se u ovakvim slučajevima nova ispitivanja ograniće na komparativna ispitivanja farmakokinetike u smislu dokaza bioekvivalentnosti s jedno-komponentnim lijekovima.

U svrhu dokaza terapijske ekvivalencije predmetnog lijeka i istovremeno primijenjenih referentnih jedno-komponentnih lijekova provedeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije s najvišom kombinacijom jaćina, dok je za preostale tri jaćine kombinacije zatražen *biowaiver*, u skladu sa Smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr). Ovakav klinički pristup ocjenjuje se prihvatljivim.

IV.2 Farmakokinetika

Dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jaćini od 8 mg/10 mg, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnih lijekova *Prestarium 10 mg tablets* (nositelja odobrenja *Les Laboratoires Servier*) i *Norvasc 10 mg tablets* (nositelja odobrenja *Pfizer Europe MA EEIG*).

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je 42 zdravih muških i ženskih ispitanika u uvjetima natašte. Lijek (jedna doza) su ispitanici primali u dva perioda, s *wash-out* periodom od 28 dana. Svi su ispitanici završili ispitivanje.

Uzorci krvi uzimani su 36 puta u svakom periodu doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatnih tvari perindopril i amlodipin. U ispitivanju nije bilo odstupanja od protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda za određivanje koncentracije djelatnih tvari u uzorcima plazme ispitanika odgovarajuće je validirana. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu bile su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za perindopril; netransformirani podaci (aritmetička sredina \pm SD); t_{max} (median, raspon), N=40.

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	117,47 \pm 27,93	118,38 \pm 28,03	101,83 \pm 27,46	0,5 (0,33 - 1,00)
Referentni lijek	117,40 \pm 27,19	118,27 \pm 27,20	95,05 \pm 33,56	0,67 (0,5 - 2,00)
*Omjer (90% CI)	0,9958 (0,9673 - 1,0253)	0,9960 (0,9674 - 1,0255)	1,0948 (1,0092-1,1877)	
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}	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za amlodipin; netransformirani podaci (aritmetička sredina \pm SD); t_{max} (median, raspon), N=38.

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	280,978 \pm 93,161	7,295 \pm 2.088	8,0 (3,00 - 16,02)
Referentni lijek	274,110 \pm 88,998	6.978 \pm 2.013	8,0 (4,00 - 12,00)
*Omjer (90% CI)	1,0190 (0,9905 - 1,0484)	1,0450 (1,0050-1,0865)	
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72 h nakon doziranja.		
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.		
C _{max}	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		

* In-transformirane vrijednosti

Statističkom obradom izračunati su omjer i 90% intervali pouzdanosti farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ispitivanog i referentnog lijeka za oba analita. Dobiveni podaci pokazuju da se 90% intervali pouzdanosti u cijelosti nalaze unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije može zaključiti da su ispitivani i referentni lijekovi u dozi 8 mg/10 mg bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Odgovarajućim podacima iz *in-vitro* ispitivanja dokazano je da se *in-vivo* podaci dobiveni u ispitivanju bioekvivalencije s jačinom lijeka 8 mg/10 mg mogu ekstrapolirati na niže jačine istog lijeka. Stoga je podnositelj zahtjeva izuzet od obaveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije s nižim jačinama ispitivanog lijeka (*biowaiver*).

Farmakokinetičke osobine predmetnog lijeka prezentirane su kombinacijom literaturnih podataka i vlastitog ispitivanja bioekvivalencije, dopunjenog disolucijskim testovima.

IV.3 Farmakodinamika

Farmakodinamika lijeka dokumentirana je znanstvenom literaturom za svaku od djelatnih tvar odvojeno, te odgovarajućom analizom njihovog komplemetarnog farmakodinamskog učinka.

IV.4 Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička dokumentacija sadrži vjerodostojne i robustne podatke o superiornoj djelotvornosti kombiniranog liječenja perindoprilom i amodipinom u svim prezentiranim kombinacijama jačina u odnosu na liječenje jednom od komponenti lijeka. Rezultati ispitivanja potvrđuju očekivani sinergistički farmakodinamski učinak dvije djelatne komponente lijeka u smislu djelotvornosti na primarne ishode kao i u smislu sigurnosti primjene.

Izvešće kliničkog stručnjaka odgovarajuće pozicionira predmetni lijek i njegovu ulogu u kardiovaskularnoj farmakologiji, uz potporu smjernica za liječenje hipertenzije i angine pectoris.

Također su odgovarajuće analizirani, dokumentirani i obrazloženi podaci o sigurnosti primjene lijeka u informacijama o lijeku u odnosu na doziranje, kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza, interakcije, trudnoću i dojenje, upravljanje vozilima i predoziranje lijekom. S obzirom na to da je predmetni lijek u svim jačinama bioekvivalentan odgovarajućoj kombinaciji jedno-komponentnih lijekova, očekuje se i njegov jednak profil sigurnosti.

IV.5 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.

IV.6 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 Almirincomb.

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 za lijek *Prestocek Combi*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Almirincomb 4 mg/5 mg tablete, Almirincomb 4 mg/10 mg tablete, Almirincomb 8 mg/5 mg tablete i Almirincomb 8 mg/10 mg tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene.

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 Almirincomb 4 mg/5 mg tablete, Almirincomb 4 mg/10 mg tablete, Almirincomb 8 mg/5 mg tablete i Almirincomb 8 mg/10 mg tablete 27. studenog 2019. godine.