

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete**  
**Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete**  
**Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete**  
**Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete**  
**(perindopril, indapamid, amlodipin)**

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

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

### Što je Co-Dalneva i za što se koristi?

Co-Dalneva je lijek za liječenje visokog krvnog tlaka (hipertenzije). Sve tri djelatne tvari lijeka pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka. Bolesnici koji već uzimaju perindopril, indapamid i amlodipin u odvojenim tabletama mogu umjesto toga uzimati jednu tabletu Co-Dalneve koja sadrži sva tri sastojka (supstitucijsko liječenje).

### Kako djeluje Co-Dalneva?

Co-Dalneva sadrži tri djelatne tvari: perindopril, indapamid i amlodipin. Perindopril je ACE inhibitor (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima). Amlodipin je antagonist kalcija (koji pripada klasi lijekova nazvanoj dihidropiridini). Indapamid je diuretik.

U bolesnika s visokim krvnim tlakom perindopril i amlodipin djeluju opuštajući stjenke krvnih žila, tako da krv lakše prolazi kroz njih. Indapamid povećava količinu mokraće koju stvaraju bubrezi. Svaka od djelatnih tvari snižava krvni tlak te one zajedno djeluju kako bi kontrolirale krvni tlak.

### Kako se primjenjuje Co-Dalneva?

Co-Dalneva tablete se uzimaju kroz usta. Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno. Preporuča se tabletu uzeti ujutro i prije obroka, uz čašu vode. Liječnik će odrediti ispravnu dozu za pojedinog bolesnika. Co-Dalneva se propisuje bolesnicima koji već uzimaju perindopril, indapamid i amlodipin u zasebnim tabletama.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

### Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Co-Dalneva?

Obzirom da je lijek Co-Dalneva namijenjen za supstitucijsko liječenje, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima (Pretanix Komb Forte

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

8 mg/2,5 mg tablete, odnosno BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablete, nositelja odobrenja Servier te Istin 10 mg tablete, nositelja odobrenja Pfizer). Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Co-Dalneva?**

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

Vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) koja se može javiti pri primjeni lijeka Co-Dalneva je edem (zadržavanje tekućine).

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

### **Na koji način je lijek Co-Dalneva odobren?**

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Co-Dalneva priložen je literaturni pregled rezultata više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene lijekova koji sadrže perindopril, indapamid i amlodipin u smislu sniženja krvnog tlaka, kao i u smislu dodatnih povoljnih učinaka u bolesnika s rizicima od kardiovaskularnih događaja. S kliničkog aspekta glavni dokazi djelotvornosti kombinacije ovih triju djelatnih tvari su ispitivanja bioekvivalencije koja potvrđuju da se podaci iz literature mogu ekstrapolirati na predmetni lijek. Dostavljena su izvješća dvaju ispitivanja bioekvivalencije, provedena s dvije jačine lijeka. Za lijek usporedbe odabrane su tablete koje sadrže odgovarajuću fiksnu kombinaciju perindopрила i indapamida (Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablete, odnosno BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablete, nositelja odobrenja Servier) te tablete amlodipina (Istin 10 mg tablete, nositelja odobrenja Pfizer).

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Co-Dalneva odgovarajuće farmaceutske kakvoće te da je bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Co-Dalneva 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 lijeka Co-Dalneva?**

Kako bi se osiguralo da se Co-Dalneva 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 Co-Dalneva, 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 lijeku Co-Dalneva**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete, Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete, Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete i Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. kolovoza 2017. godine. Dana 18. lipnja 2018. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Co-Dalneva, 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 rujnu 2018.

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

### **Znanstvena rasprava**

**Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete**  
**Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete**  
**Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete**  
**Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete**  
**(perindopril, indapamid, amlodipin)**

**Datum: Rujan 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 Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete, Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete, Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete i Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja HCS bvba, dana 31. kolovoza 2017. godine.

Dana 18. lipnja 2018. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o.

Ovaj lijek indiciran je kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika koji su već kontrolirani istodobnom primjenom fiksne kombinacije perindopрила/indapamida te amlodipinom u istim dozama.

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

Co-Dalneva je tableta s trenutnim oslobađanjem koja sadrži kombinaciju perindopril-*tert*-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, indapamida, klorosulfamoilnog diuretika i amlodipina, inhibitora dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina. Farmakološka svojstva Co-Dalneve izvedena su iz svojstava svake komponente uzete zasebno u isto vrijeme, povrh svojstva zbog sinergijskog djelovanja triju tvari komplementarnih mehanizama djelovanja.

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor), koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa i stimulira raspad bradikinina, vazodilatatorne tvari, u inaktivne heptapeptide.

Indapamid je derivat sulfonamida s indolnim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj skupini diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. Povećava izlučivanje natrija i klorida urinom te u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija, povećavajući tako stvaranje urina i djelujući antihipertenzivno.

Amlodipin je antagonist kalcija i inhibira ulaz iona kalcija u glatki mišić srca i krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja postiže se izravnim relaksirajućim učinkom na glatke mišićne krvnih žila.

Dodatno, tijekom kliničkih ispitivanja istodobna primjena perindopрила i indapamida proizvela je antihipertenzivne učinke sinergijske naravi u odnosu na monoterapije, te smanjila rizik od hipokalemije povezan s primjenom diuretika u monoterapiji.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Co-Dalneva dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), tj. lijek je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene lijekova koji sadrže perindopril, indapamid i amlodipin te na rezultatima dvaju kliničkih ispitivanja kojima je dokazano da je predmetni lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablets, odnosno BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablets, nositelja odobrenja Servier te Istin 10 mg tablets, nositelja odobrenja Pfizer. Budući da se radi o supstitucijskoj terapiji, dodatna klinička ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti ove fiksne kombinacije nisu bila potrebna.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Co-Dalneva su tablete koje sadrže 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata, odnosno 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata, odnosno 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata, odnosno 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata. Pakirane su u OPA/Al/PVC//Al blistere, a svaka kutija sadrži ukupno 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 ili 90 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, natrijev škroboglikolat, kalcijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenkarbonat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid i magnezijev stearat.

### II.2 Djelatne tvari

#### perindopril-*tert*-butilamin

Djelatna tvar perindopril-*tert*-butilamin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Perindopril-*tert*-butilamin je bijeli do gotovo bijeli kristaličan prašak, blago higroskopan, lako topljiv u vodi, metanolu i etanolu (96%), umjereno topljiv u metilenkloridu i kloroformu.

Za djelatnu tvar perindopril-*tert*-butilamin korištena je 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 proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar perindopril-*tert*-butilamin je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen s monografijom Europske farmakopeje uz dodatno propisane parametre.

Certifikati analize dostavljeni su za više serija djelatne tvari perindopril-*tert*-butilamina i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 2 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C u originalnom spremniku.

#### indapamid

Djelatna tvar indapamid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Indapamid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, topljiv u 96%-tnom etanolu.

Za djelatnu tvar indapamid 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 indapamid je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje.

Certifikati analize proizvođača lijeka dostavljeni su za tri serije djelatne tvari i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 5 godina uz čuvanje u opisanom spremniku.

### amlodipinbesilat

Djelatna tvar amlodipinbesilat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Amlodipinbesilat je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, slabo topljiv u vodi, lako topljiv u metanolu, umjereno topljiv u etanolu, slabo topljiv u 2-propanolu.

Za djelatnu tvar amlodipinbesilat 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 amlodipinbesilat je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje.

Certifikati analize dostavljeni su za više serija djelatne tvari amlodipinbesilat i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 5 godina uz čuvanje u opisanom spremniku.

## **II.3 Lijek**

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne, s ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, s razdjelnim urezom na jednoj strani, dužine 12 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, s ukošenim rubovima, promjera 9 mm.

Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, s urezom na jednoj strani i s ukošenim rubovima, promjera 9 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti stabilnu formulaciju bioekvivalentnu referentnim lijekovima koji sadrže amlodipinbesilat te kombinaciju perindoprila i indapamida. Ispitana je kompatibilnost triju djelatnih tvari, a rezultatima ispitivanja stabilnosti je pokazana kompatibilnost s pomoćnim tvarima.

Provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije s jačinama ispitivanog lijeka 8 mg/2,5 mg/10 mg, odnosno 4 mg/1,25 mg/10 mg korištenjem referentnih lijekova Pretanix Komb Forte 8/2,5 mg tablets (perindopril-*tert*-butilamin i indapamid, Servier) i Istin 10 mg tablets (amlodipinbesilat, Pfizer), odnosno BiPreterax N 5 mg/1,25 mg flim-coated tablets (perindoprilarginin/ indapamid, Servier) i Istin 10 mg tablets (amlodipinbesilat, Pfizer). Za preostale dvije jačine lijeka zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*).

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje i u roku valjanosti lijeka jednaki su za sve prijavljene jačine lijeka osim za dodatni parametar ujednačenosti mase na polovicama tableta koji se nerutinski ispituje za tablete s razdjelnim urezom koji služi za podjelu tablete na jednake doze (4 mg/1,25 mg/10 mg i 8 mg/2,5 mg/ 10 mg). Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik te je zahtjev kakvoće lijeka ocijenjen odgovarajućim. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

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

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije tableta svake jačine lijeka. Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je prema ICH Q1B na po jednoj seriji tableta te je zaključeno da je lijek fotoosjetljiv. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Lijek Co-Dalneva je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari te je namijenjen za supstitucijsko liječenje, stoga se neklinička dokumentacija za ovo odobrenje temelji na literaturnim podacima. Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na EMA smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005) prema kojoj 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.



### **III.2 Farmakologija**

Lijek Co-Dalneva sadrži poznate djelatne tvari (perindopril, indapamid i amlodipin) koje su u kliničkoj primjeni više od 10 godina kao monoterapija ili u kombinacijama.

Istovremena primjena perindoprila, indapamida i amlodipina je utemeljena na relevantnim kliničkim dokazima, utvrđena u kliničkoj praksi antihipertenzivnog liječenja i preporučena relevantnim terapijskim smjernicama. Klinička primjena ne ukazuje da bi kombinacija ove tri djelatne tvari izazvala nepoželjne farmakodinamske interakcije.

### **III.3 Farmakokinetika**

Klinička dokumentacija sadrži literaturne reference o farmakokinetičkim svojstvima pojedinih djelatnih tvari. Klinička primjena ne ukazuje da bi kombinacija ove tri djelatne tvari izazvala nepoželjne farmakokinetičke interakcije.

### **III.4 Toksikologija**

U nekliničkom izvješću prikazani su literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pojedinih djelatnih tvari.

Budući da je toksikološki profil za sve tri djelatne tvari dobro poznat te s obzirom da su ove tri djelatne tvari u kliničkoj primjeni više od 10 godina kao monoterapija ili u kombinacijama, nije bilo potrebe za novim toksikološkim ispitivanjima.

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

Dostavljeno je odgovarajuće obrazloženje o neprilaganju ERA-e. Obzirom da je lijek Co-Dalneva namijenjen za supstitucijsko liječenje, neće povećati opseg korištenja perindoprila, indapamida i amlodipina već će samo zamijeniti do sada korištene mono- i di- komponentne lijekove istih djelatnih tvari koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske, što neće rezultirati povećanim rizikom za okoliš.

### **III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima**

Priloženi neklinički literaturni podaci su zadovoljavajući, te nije bilo potrebe za provođenjem novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom.

## **IV. KLINIČKI PODACI**

### **IV.1 Uvod**

Zahtjev za davanje odobrenja lijeka Co-Dalneva podnesen je temeljem članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), tj. kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Lijek je odobren kao supstitucijska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika koji su već kontrolirani istodobnom primjenom kombinacije perindoprila/indapamida te amlodipinom u istim dozama.

Obrazloženje razvoja ove fiksne kombinacije se poziva na koristi primjene zbog pojednostavljenog režima doziranja, odnosno veće suradljivosti u odnosu na bolesnike koji uzimaju više pojedinačnih tableta.

Izostavljanje provođenja novih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je odredbama EMA smjernice za klinički razvoj fiksnih kombinacija (CHMP/EWP/240/95 Rev.1.). Obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje, provedena su odgovarajuća ispitivanja bioekvivalencije kojima je cilj ustanoviti terapijsku ekvivalenciju s istovremeno primijenjenim odabranim referentnim lijekovima.

Također je dostavljen i detaljan pregled farmakokinetičkih osobina pojedinih djelatnih komponenti fiksne kombinacije te potencijala za njihov međusobni utjecaj na farmakokinetiku.

## IV.2 Farmakokinetika

U svrhu davanja odobrenja lijeku Co-Dalneva dostavljena su izvješća dvaju ispitivanja bioekvivalencije:

1. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete i fiksne kombinacije perindopril (*tert*-butilamin)/indapamid 8 mg/2,5 mg (Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablets, Servier) uz istovremeno doziranje amlodipin besilata 10 mg (Istin 10 mg tablets, Pfizer);
2. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete i fiksne kombinacije perindopril (arginin)/indapamid 5 mg/1,25 mg (BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablets, Servier) uz istovremeno doziranje amlodipin besilata 10 mg (Istin 10 mg tablets, Pfizer).

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), za jačine lijeka Co-Dalneva 4 mg /1,25 mg/5 mg i Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih uvjeta:

- sve jačine lijeka proizvedene su na istom mjestu proizvodnje i istim proizvodnim postupkom
- kvalitativni sastav uspoređenih jačina lijeka je jednak, a kvantitativni sastav pomoćnih tvari u odnosu na sadržaj djelatnih tvari je proporcionalan
- sve djelatne tvari lijeka pokazuju linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza
- profili brzine oslobađanja djelatnih tvari iz uspoređenih jačina su slični.

### 1. Ispitivanje bioekvivalencije između lijeka Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete i Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablets (Servier) uz istovremeno doziranje Istin 10 mg tablets (Pfizer)

Provedeno je križno 2x2 ispitivanje bioekvivalentnosti jedne doze natašte, u 40 zdravih muških dobrovoljaca s periodom ispiranja od 35 dana.

Uzorci krvi uzimani su 24 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje farmakokinetičkih varijabli indapamida i amlodipina. Za određivanje farmakokinetičkih varijabli perindoprila (nektivan prolijek aktivnog metabolita perindoprilata) korišteni su isti uzorci uzeti do 6 sati nakon uzimanja lijeka.

Bioanalitičke metode odgovarajuće su validirane. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) primarnih farmakokinetičkih parametara,  $T_{max}$  (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geomterijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za perindopril (N=39):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	71,84 ( $\pm$ 18,06)	72,72 ( $\pm$ 17,91)	70,98 ( $\pm$ 23,83)	0,50 (0,33-1,67)
Referentni lijek	70,25 (17,15)	71,10 (16,97)	64,61 (17,55)	0,75 (0,33-1,33)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	101,88% (97,57%-106,38%)	101,90% (97,82%-106,14%)	107,18% (98,22%-116,94%)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.			

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) primarnih farmakokinetičkih parametara,  $T_{max}$  (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geomterijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za amlodipin (N=39):

Tretman	AUC <sub>0-72</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	171,94 ( $\pm$ 36,48)	5,39 ( $\pm$ 0,97)	5,00 (2,50-24,00)
Referentni lijek	165,03 ( $\pm$ 33,04)	5,24 ( $\pm$ 1,04)	5,00 (2,50-6,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	103,88% (101,24% - 106,58%)	103,01% (100,08% - 106,02%)	
AUC <sub>0-72</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija u plazmi.		
T <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) primarnih farmakokinetičkih parametara,  $T_{max}$  (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geomterijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za indapamid (N=39):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	2080,59 (±302,35)	2182,95 (±344,31)	97,74 (±14,29)	1,33 (0,75-4,00)
Referentni lijek	2020,93 (±298,18)	2122,96 (±336,32)	96,70 (±16,04)	
*Omjer (90% CI)	102,83% (101,09%- 104,61%)	102,72% (100,87%- 104,60%)	101,34% (98,53%- 104,22%)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.			

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za sve tri djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnog lijeka nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 8 mg/2,5 mg/10 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*.

## 2. Ispitivanje bioekvivalencije između lijeka Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete i BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablets\* (Servier) uz istovremeno doziranje Istin 10 mg tablets (Pfizer)

\* Referentni lijek Bi Preterax N sarži perindoprilarginin, te ima različitu nazivnu jačinu, no sadrži jednaku molarnu dozu perindopрила kao i 4 mg perindopril-tert-butilamina u ispitivanom lijeku Co-Dalneva.

Provedeno je križno 2x2 ispitivanje bioekvivalentnosti jedne doze natašte, u 40 zdravih muških dobrovoljaca s periodom ispiranja od 35 dana.

Uzorci krvi uzimani su za 24 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje farmakokinetičkih varijabli indapamida i amlodipina. Za određivanje farmakokinetičkih varijabli perindopрила (nektivan prolijek aktivnog metabolita perindoprilata) korišteni su isti uzorci uzeti do 6 sati nakon uzimanja lijeka.

Bioanalitičke metode odgovarajuće su validirane. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (±SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T<sub>max</sub> (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geomterijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za perindopril (N=38):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	33,04 (±7,43)	33,85 (±7,47)	31,14 (±9,26)	0,67 (0,33-1,33)

<b>Referentni lijek</b>	32,68 (±7,62)	33,58 (±7,30)	32,30 ± (9,64)	0,67 (0,33-4,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	101,63% (98,18%-105,20%)	100,78% (98,09%-103,55%)	98,30% (90,66%-106,85%)	
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.			

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (±SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T<sub>max</sub> (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za amlodipin (N=38):

<b>Tretman</b>	<b>AUC<sub>0-72</sub></b> [ng*h/ml]	<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	<b>t<sub>max</sub></b> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	177,98 (±40,96)	5,34 (±1,11)	5,00 (2,50-8,00)
<b>Referentni lijek</b>	171,11 (±40,61)	5,21 (±1,07)	5,00 (2,50-12,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	101,96% (99,50% - 104,48%)	101,96% (98,44% - 105,61%)	
<b>AUC<sub>0-72</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija u plazmi.		
<b>T<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (±SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T<sub>max</sub> (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za indapamid (N=39):

<b>Tretman</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [ng*h/ml]	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> [ng*h/ml]	<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	<b>t<sub>max</sub></b> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	1027,66 (±238,36)	1088,50 (±313,97)	51,03 (±8,24)	1,33 (0,83-4,00)
<b>Referentni lijek</b>	1008,33 (±222,45)	1065,56 (±274,85)	50,66 (±9,88)	1,33 (0,67-10,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	102,83% (101,09%-104,61%)	102,72% (100,87%-104,60%)	101,34% (98,53%-104,22%)	

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za sve tri djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnog lijeka nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 4 mg/1,25 mg/10 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine od 4 mg /1,25 mg/5 mg i 8 mg/2,5 mg/5 mg dostavljeni su usporedni profili brzine oslobađanja različitih jačina ispitivanog lijeka. 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 jačinama lijeka od 8 mg/2,5 mg/10 mg i 4 mg/1,25 mg/10 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 4 mg /1,25 mg/5 mg i od 8 mg/2,5 mg/5 mg.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Nisu bila potrebna nova farmakodinamska ispitivanja s pojedinim djelatnim tvarima, niti s njihovim kombinacijama. Podaci o farmakodinamskom učinku dokumentirani su znanstvenom literaturom.

### **IV.4 Klinička djelotvornost**

Dostavljen je pregled rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja i suportivnih podataka u izvješću stručnjaka koje pruža odgovarajuću analizu djelotvornosti istovremene primjene tri antihipertenzivne komponente lijeka. Dostavljeni su dostatni podaci za sve predložene kombinacije jačina o odgovarajućoj terapijskoj djelotvornosti trojne kombinacije u smislu sniženja krvnog tlaka u većine tretiranih bolesnika, kao i u smislu dodatnih povoljnih učinaka u bolesnika s rizicima od kardiovaskularnih događaja.

### **IV.5 Klinička sigurnost**

Perindopril, indapamid i amlodipin se kao monokomponente ili kao slobodna kombinacija primjenjuju dugi niz godina. Očekivane nuspojave njihove zajedničke primjene su one iste koje se javljaju kod primjene pojedinih komponenti. Povoljan sinergistički učinak u smislu bolje podnošljivosti može se očitovati u smanjenju učestalosti i težine perifernih edema kao posljedica primjene blokatora kalcijevih kanala. Mehaničistički, primjena ACE inhibitora dilatira arterijske i venske kapilare te smanjuje njihovu permeabilnost izazvanu amlodipinom.

#### **IV.6 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.7 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 Co-Dalneva.

### **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 provedenih na sličnim uputama o lijeku za lijek *Rawessa tablets* (perindopril-*tert*-butilamin, indapamid) te za lijek *Perindopril/amlodipine tablets* koji su prethodno prihvaćeni u DCP postupcima.

### **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Co-Dalneva odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Budući da se radi o supstitucijskoj terapiji, dodatna klinička ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti ove kombinacije nisu bila potrebna. S kliničkog aspekta glavni dokazi djelotvornosti kombinacije ovih triju djelatnih tvari su ispitivanja bioekvivalencije koja potvrđuju da se podaci iz literature mogu ekstrapolirati na predmetni lijek.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg i tableta referentnih lijekova (Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablets i Istin 10 mg tablets) te ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg i tableta referentnih lijekova (BiPreterax N 5 mg/1,25 mg film-coated tablets i Istin 10 mg tablets) i dodatnim usporednim profilima brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost svih jačina lijeka Co-Dalneva s referentnim lijekovima.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete, Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete, Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete i Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete 31. kolovoza 2017. godine. Dana 18. lipnja 2018. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o.

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

<b>Regulatorni postupak</b>	<b>Izmjene u informacijama o lijeku</b>	<b>Datum početka postupka</b>	<b>Datum završetka postupka</b>	<b>Odobreno/odbijeno</b>
Prijenos odobrenja	SmPC dio 7. PL dio 6.	04.05.2018.	18.06.2018.	odobreno