

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete
(rosuvastatin/amlodipin/perindopril-*tert*-butilamin)

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

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

Što je Roxampex i za što se koristi?

Roxampex je lijek za sprječavanje ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (npr. srčanog udara ili moždanog udara) kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika koji istodobno liječe visoki krvni tlak (hipertenziju) i visoke razine kolesterola u krvi (hiperkolesterolemiju). Bolesnici koji već uzimaju tablete rosuvastatina, perindoprila i amlodipina mogu umjesto njih uzimati Roxampex koji sadrži sva tri sastojka.

Kako djeluje Roxampex?

Roxampex sadrži tri djelatne tvari: rosuvastatin, perindopril i amlodipin.

Rosuvastatin pripada skupini lijekova koji se nazivaju statini. Statini su tvari koje smanjuju aktivnost enzima HMG-KoA reduktaze i tako pomažu u snižavanju visoke razine kolesterola u krvi.

Perindopril pripada skupini lijekova koji se nazivaju ACE-inhibitori (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima).

Amlodipin pripada skupini lijekova zvanih antagonisti kalcija. Perindopril i amlodipin pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka (hipertenzije).

Kako se primjenjuje Roxampex?

Roxampex tablete se uzimaju kroz usta. Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno. Tabletu po mogućnosti treba uzeti ujutro prije obroka, uz čašu vode.

Liječnik će odrediti ispravnu dozu za pojedinog bolesnika. Roxampex je namijenjen bolesnicima koji već uzimaju iste doze rosuvastatina, perindoprila i amlodipina, ali 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 Roxampex?

Obzirom da je lijek Roxampex namijenjen za supstitucijsko liječenje, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su tri klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima (Prestance 5 mg/5 mg tablete; Prestance 10 mg/5 mg tablete; Prestance 10 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja Servier Pharma d.o.o. i Crestor 10 mg filmom obložene tablete; Crestor 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja AstraZeneca AB). Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Roxampex?

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

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

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

Na koji način je lijek Roxampex odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Roxampex priložena je objavljena znanstvena literatura koja dokazuje djelotvornost i sigurnost istodobne primjene rosuvastatina, perindopрила i amlodipina kod sprječavanja ozbiljnih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s povišenim krvnim tlakom i povišenim razinama kolesterola u krvi.

U svrhu povezivanja predmetne formulacije s dokazima u znanstvenoj literaturi priloženi su rezultati triju ispitivanja bioekvivalencije s tri jačine lijeka Roxampex u odnosu na istovremenu primjenu rosuvastatina i kombinacije perindopril/amlodipin. Preostale tri jačine lijeka Roxampex izuzete su od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) temeljem rezultata odgovarajućih laboratorijskih testova. Rezultati ispitivanja sveukupno potvrđuju bioekvivalenciju s odgovarajućim referentnim lijekovima.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Roxampex odgovarajuće farmaceutske kakvoće te da je bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Roxampex veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Roxampex 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 Roxampex, 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.

Ostale informacije o lijeku Roxampex

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 06. travnja 2021. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Roxampex, 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 svibnju 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete
(rosuvastatin/amlodipin/perindopril-*tert*-butilamin)

Datum: Svibanj 2021.

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 Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Billev Farmacija Vzhod d.o.o., dana 06. travnja 2021. godine.

Ovaj lijek je indiciran za prevenciju ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika s hiperkolesterolemijom i esencijalnom hipertenzijom i/ili stabilnom koronarnom arterijskom bolešću u kojih su ti faktori rizika odgovarajuće kontrolirani istodobnom primjenom rosuvastatina, perindoprila i amlodipina u istim dozama kao u kombinaciji.

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

Roxampex je kombinacija rosuvastatina, selektivnog i kompetitivnog inhibitora HMG CoA reduktaze, soli perindopril-*tert*-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i amlodipina, antagonista kalcija. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih svake komponente zasebno.

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (engl. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikinin u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju inhibitora ACE na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj). Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, odtjecanje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- Mehanizam djelovanja amlodipina također uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Roxampex dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. lijek je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na podacima iz objavljene znanstvene literature koja općenito podupire istodobnu primjenu lijekova iz istih terapijskih skupina (a nekoliko manjih kliničkih ispitivanja potpora su dokazima da se to odnosi i na konkretnu kombinaciju rosuvastatina, perindoprila i amlodipina) te na rezultatima triju kliničkih ispitivanja kojima je dokazano da je predmetni lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima Prestance 5 mg/5 mg tablete; Prestance 10 mg/5 mg tablete; Prestance 10 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja Servier Pharma d.o.o. i Crestor 10 mg filmom obložene tablete; Crestor 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja AstraZeneca AB. 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

Roxampex su filmom obložene tablete koje sadrže 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila; odnosno 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila; odnosno 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila; odnosno 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila; odnosno 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila; odnosno 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila.

Pakirane su u OPA/Al/PVC//Al blistere, a svaka kutija sadrži ukupno 30, 60, 90 ili 100 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su: mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u ovojnici tableta su: poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172) (za 10 mg/5 mg/4 mg i 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete); poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk i žuti željezov oksid (E172) (za 10

mg/10 mg/8 mg i 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete); poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) za (20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete); poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171) i talk (za 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete).

II.2 Djelatne tvari

rosuvastatinkalcij

Djelatna tvar rosuvastatinkalcij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Rosuvastatinkalcij je bijeli do žućkasto-bijeli do gotovo bijeli higroskopni prašak, teško topljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu, gotovo netopljiv u bezvodnom etanolu.

Za djelatnu tvar rosuvastatinkalcij 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 rosuvastatinkalcij je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

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 18 mjeseci uz čuvanje u opisanom spremniku.

amlodipinbesilat

Djelatna tvar amlodipinbesilat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Amlodipinbesilat je bijeli do gotovo bijeli 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 uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

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.

perindopril-*tert*-butilamin

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

Perindopril-*tert*-butilamin je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, slabo higroskopan, lako topljiv u vodi, metanolu i etanolu (96%), umjereno topljiv u diklormetanu 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 je sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari te s monografijom Europske farmakopeje uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

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.

II.3 Lijek

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR1 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 8,5 mm).

Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete su blijedo ružičastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR2 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 8,5 mm).

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete su žutosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR3 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete su svijetlo narančastoružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR4 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR5 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR6 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

Cilj razvoja lijeka bio je razviti stabilnu formulaciju bioekvivalentnu referentnim lijekovima koji sadrže rosuvastatin te kombinaciju perindopрила i amlodipina. Ispitana je kompatibilnost djelatnih s pomoćnim tvarima te se temeljem rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka može smatrati da su sve korištene sastavnice formulacije kompatibilne.

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je s tri jačine filmom obloženih tableta (20 mg/10 mg/8 mg, 20 mg/5 mg/4 mg i 10 mg/5 mg/8 mg) te je *in vivo*, a potom i *in vitro* potvrđena sličnost s odabranim referentnim lijekovima. Za preostale tri jačine lijeka 10 mg/10 mg/8 mg, 10 mg/5 mg/4 mg i 20 mg/5 mg/8 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju potvrde bioekvivalencije sa serijom jačine 20 mg/10 mg/8 mg, a obzirom da su zadovoljeni uvjeti sukladno odgovarajućoj smjernici za ispitivanje bioekvivalencije. Disolucijski testovi u potporu *biowaiver*-a odgovarajuće su provedeni, a usporedba profila oslobađanja potvrđuje sličnost te time opravdava zahtjev za izuzećem od *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije za navedene tri jačine lijeka.

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

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće proizvođača lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka za svaku jačinu lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik, u skladu s Ph. Eur. i ICH Q6A. 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 (uključujući ispitivanje fotostabilnosti) provedeno je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije tableta svake jačine lijeka. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Roxampex 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.

U nekliničkom izvješću su prikazani literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari u sastavu lijeka pojedinačno te kombinacije amlodipin/perindopril. Ispitivanja lijeka na životinjama nisu provedena, što je prihvatljivo.

Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na EMA smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMA/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 farmakokinetske interakcije.

III.2 Farmakologija

Lijek Roxampex sadrži poznate djelatne tvari (perindopril-*tert*-butilamin, amlodipin i rosuvastatin) koje su u kliničkoj primjeni više od 10 godina kao monoterapija ili u kombinacijama.

Istovremena primjena perindopрила, amlodipina i rosuvastatina je utemeljena na relevantnim kliničkim dokazima i utvrđena u kliničkoj praksi. Klinička primjena ne ukazuje da bi kombinacija ove tri djelatne tvari izazvala nepoželjne farmakodinamičke 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 djelatnih tvari pojedinačno te kombinacija amlodipin/perindopril i rosuvastatin/amlopidin.

U izvješću se navodi da nema literaturnih podataka koji bi ukazivali da su provedena nova toksikološka ispitivanja za ovu trojnu kombinaciju. Izostavljanje provođenja novih toksikoloških ispitivanja obrazlaže se pozivanjem na EMA smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMA/CHMP/SWP 258498/2005).

Toksičnost pomoćnih tvari, primarnog pakiranja i onečišćenja u lijeku su evaluirani.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

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 Roxampex namijenjen za supstitucijsko liječenje, očekuje se da će 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 Roxampex podnesen je temeljem članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Fiksna kombinacija perindopрила i amlodipina je odobrena s indikacijom zamjenskog liječenja esencijalne hipertenzije i/ili bolesti koronarnih arterija u bolesnika koji već dobivaju oba

lijeka. Smisao dodavanja rosuvastatina ovoj kombinaciji obrazložen je time što istovremenim antihiperlipemičkim i antihipertenzivnim učincima doprinosi znatnijem smanjenju kardiovaskularnih rizika u bolesnika s oba komorbiditeta. Lijek je namijenjen za supstituciju u bolesnika koji su već stabilizirani na istim dozama rosuvastatina i fiksne kombinacije perindopрила i amlodipina, što je moguće s obzirom na jednak interval doziranja oba lijeka (jednom dnevno, po mogućnosti natašte).

Istovremena primjena antihiperlipemika i antihipertenziva, uključujući i djelatne tvari predmetne kombinacije, ima dobro utvrđenu medicinsku primjenu u smislu relevantnih terapijskih smjernica i u smislu opsežne kliničke prakse. Stoga se može prihvatiti dokaz terapijske djelotvornosti kombinacije djelatnih tvari u predmetnom lijeku referiranjem na objavljenu znanstvenu literaturu.

Bioekvivalencija predmetnog lijeka s originalnim jedno-komponentnim i dvo-komponentnim lijekovima smatra se odgovarajućom potporom za ekstrapolaciju djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije potvrđene u znanstvenoj literaturi.

IV.2 Farmakokinetika

U svrhu ekstrapolacije podataka o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene djelatnih tvari lijeka, dokumentirane znanstvenom literaturom, podnositelj zahtjeva proveo je 3 ispitivanja bioekvivalencije s tri jačine lijeka:

1. Ispitivanje bioekvivalencije između lijeka Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 10 mg/10 mg (Prestance 10 mg/10 mg tablets, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 20 mg (Crestor 20 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB);
2. Ispitivanje bioekvivalencije između lijeka Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 5 mg/5 mg (Prestance 5 mg/5 mg tablets, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 20 mg (Crestor 20 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB);
3. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 10 mg/5 mg (Prestance 10 mg/5 mg tablets, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 10 mg (Crestor 10 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB).

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), za preostale tri jačine lijeka zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Prihvatljivo je izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije za pojedine jačine kombinacije temeljem proporcionalnosti njihovog farmaceutskog sastava s jačinama s kojima je ispitivanje bioekvivalencije provedeno. Odgovarajuće je dokumentirano da su zadovoljeni i ostali uvjeti propisani Smjernicom za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije s 3 jačine kombinacije.

U svrhu dokaza da ne postoje klinički relevantne farmakokinetičke interakcije između djelatnih tvari lijeka, podnositelj zahtjeva referira se na rezultate četiri vlastita ispitivanja interakcija te na rezultate nekoliko ranije provedenih ispitivanja farmakokinetičkih interakcija.

1. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 10 mg/10 mg (Prestance 10 mg/10 mg tablets*, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 20 mg (Crestor 20 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB)

* Referentni lijek Prestance 10 mg/10 mg sadrži drugu sol (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-tert-butilamin), stoga je nominalna jačina ispitivanih tretmana različita, no oba sadrže ekvipotentnu dozu aktivnog principa perindopрила, što je odgovarajuće dokumentirano. Ova dva oblika djelatne tvari mogu se smatrati istom djelatnom tvari u regulatornom i farmakološkom smislu.

Provedeno je standardno križno 2 x 2 ispitivanje s dvije sekvence u dva perioda u uvjetima na tašte i s prikladnim periodom ispiranja, u odgovarajućoj populaciji zdravih muških osoba kavkaske rase, dobi od 18 do 55 godina.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje razine rosuvastatina i amlodipina, odnosno do 6 sati nakon uzimanja lijeka za određivanje razine perindopрила.

Bio-analitičke metode za određivanje koncentracija lijeka u plazmi odgovarajuće su validirane. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindopril (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci);

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	80,91 \pm 22,17	75,35 \pm 23,79	0,5 (0,33 – 1,33)
Referentni lijek	85,25 \pm 21,07	75,27 \pm 22,44	0,5 (0,5 – 1,67)
*Omjer (90% CI)	94,45% (91,58 – 97,41%)	99,64 % (93,55 – 106,12%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za amlodipin (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci);

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	192,54 \pm 37,72	6,57 \pm 1,28	6,0 (2,5 – 7,0)
Referentni lijek	186,61 \pm 40,24	6,44 \pm 7,72	6,0 (2,5 – 8,0)
*Omjer (90% CI)	103,59% (101,21 – 106,03%)	102,13% (97,95 – 106,49%)	-

AUC₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.
T_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za rosuvastatin (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci);

Tretman	AUC_{0-t} [pg/ml/h]	C_{max} [pg/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	101.761,6 ± 56.048,56	9.639,36 ± 6.313,68	5,0 (1,0 – 6,0)
Referentni lijek	108.858,5 ± 65.848,20	9.942,14 ± 8.042,99	5,0 (1,0 – 6,0)
*Omjer (90% CI)	99,89% (93,95 – 106,20%)	98,30% (90,44 – 106,84%)	-
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t_{max}	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 20 mg/10 mg/8 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **.

2. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 5 mg/5 mg (Prestance 5 mg/5 mg tablete*, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 20 mg (Crestor 20 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB)

* Referentni lijek Prestance 5 mg/5 mg sadrži drugu sol (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-tert-butilami), stoga je nominalna jačina ispitivanih tretmana različita, no oba sadrže ekvipotentnu dozu aktivnog principa perindopрила, što je odgovarajuće dokumentirano. Ova dva oblika djelatne tvari mogu se smatrati istom djelatnom tvari u regulatornom i farmakološkom smislu.

Provedeno je standardno križno 2 x 2 ispitivanje s dvije sekvence u dva perioda u uvjetima na tašte i s prikladnim periodom ispiranja, u odgovarajućoj populaciji zdravih muških osoba kavkaske rase, dobi od 18 do 55 godina.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje razine rosuvastatina i amlodipina, odnosno do 6 sati nakon uzimanja lijeka za određivanje razine perindoprila.

Bio-analitičke metode za određivanje koncentracija lijeka u plazmi odgovarajuće su validirane. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindopril (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	38,81 \pm 11,08	33,62 \pm 8,39	0,750 [0,5-1,33]
Referentni lijek	41,83 \pm 11,45	36,53 \pm 9,77	0,750 [0,5-1,00]
*Omjer (90% CI)	92,54% (90,21% - 94,94%)	99,64 % (88,10% - 96,56%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za amlodipin (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	108,14 \pm 20,54	2,84 \pm 0,61	7.0 [6.0-12.0]
Referentni lijek	106,36 \pm 21,83	2,81 \pm 0,60	7,0 [6,0-16,0]
*Omjer (90% CI)	101,90% (99,37% - 104,50%)	100,80% (97,95% - 103,74%)	-
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
T _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za rosuvastatin (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC _{0-t} [pg/ml/h]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	121.585,0 \pm 57.187,86	12.166,76 \pm 7.065,20	5,5 [2,5-6,0]
Referentni lijek	126.331,2 \pm 64.834,57	12.471,34 \pm 7.532,73	5,5 [1,5-7,0]
*Omjer (90% CI)	97,22% (91,98% – 102,95%)	97,18% (88,70% – 106,46%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	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 20 mg/5 mg/4 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **.

3. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete i fiksne kombinacije perindoprilarginin/amlodipin 10 mg/5 mg (Prestance 10 mg/5 mg tablets*, Servier Pharma d.o.o.) uz istovremeno doziranje rosuvastatina 10 mg (Crestor 10 mg film-coated tablets, AstraZeneca AB)

* Referentni lijek Prestance 10 mg/5 mg sadrži drugu sol (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-tert-butilami), stoga je nominalna jačina ispitivanih tretmana različita, no oba sadrže ekvipotentnu dozu aktivnog principa perindoprila, što je odgovarajuće dokumentirano. Ova dva oblika djelatne tvari mogu se smatrati istom djelatnom tvari u regulatornom i farmakološkom smislu.

Provedeno je standardno križno 2 x 2 ispitivanje s dvije sekvence u dva perioda u uvjetima na tašte i s prikladnim periodom ispiranja, u odgovarajućoj populaciji zdravih muških osoba kavkasko-rase, dobi od 18 do 55 godina.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje razine rosuvastatina i amlodipina, odnosno do 6 sati nakon uzimanja lijeka za određivanje razine perindoprila.

Bio-analitičke metode za određivanje koncentracija lijeka u plazmi odgovarajuće su validirane. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindopril (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	77,771 ± 22,467	67,411 ± 22,787	0,75 [0,33-1,67]
Referentni lijek	72,654 ± 22,885	61,621 ± 23,279	0,75 [0,33-2,50]
*Omjer (90% CI)	92,94% (88,72% - 97,37%)	91,24% (82,54% - 100,86%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za amlodipin (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	105,626 ± 28,009	3,596 ± 0,794	6,00 [2,50-8,00]
Referentni lijek	106,539 ± 29,822	3,560 ± 0,812	6,00 [2,50-7,00]
*Omjer (90% CI)	99,46% (95,47% - 103,62%)	100,94% (96,35% - 105,75%)	-
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
T _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za rosuvastatin (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon) i rezultati statističke analize primarnih parametara (omjer i 90% CI, ln-transformirani podaci):

Tretman	AUC _{0-t} [pg/ml/h]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	50042,945 ± 25991,867	4838,172 ± 2959,651	5,50 [1,00-6,00]
Referentni lijek	50329,803 ± 23037,131	4581,841 ± 2321,283	5,50 [1,50-6,00]
*Omjer (90% CI)	97,66% (90,99% – 104,81%)	99,66% (90,04% – 110,32%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	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 10 mg/5 mg/8 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 lijeka 20 mg/5 mg/8 mg, 10 mg/10 mg/8 mg i 10 mg/ 5 mg/4 mg dostavljeni su usporedni profili brzine oslobađanja djelatnih tvari između tableta iz bio-serije jačine 20 mg/10 mg/8 mg i tableta tri kombinacije jačina za koje je zatražen *biowaiver*. 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 provedenog s jačinom lijeka od 20 mg/10 mg/8 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 20 mg/5 mg/8 mg, 10 mg/10 mg/8 mg i 10 mg/ 5 mg/4 mg.

IV.3 Farmakodinamika

Statini i antihipertenzivi djeluju na dva različita farmakodinamska cilja koji predstavljaju značajne faktore rizika za ozbiljne kardiovaskularne događaje. Njihov kombinirani farmakodinamski učinak na te faktore rizika opravdava zahtjeve postavljene u Smjernici za klinički razvoj fiksnih kombinacija u smislu učinka na zajednički terapijski cilj: smanjenje rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja.

Kombinacija perindopрила i amlodipina se prema preporukama uzima jednom dnevno, po mogućnosti ujutro, natašte, dok se rosuvastatin može uzimati u bilo koje vrijeme i neovisno o obroku. Budući da ne djeluju na iste farmakodinamske ciljeve, njihovo uzimanje u jednoj tableti u isto doba dana neće utjecati na razliku u farmakodinamskom odgovoru u onih bolesnika koji su te dvije komponente prethodno uzimali u različito doba dana.

Temeljem podataka iz znanstvene literature u Izvješću kliničkog stručnjaka odgovarajuće su sumirani farmakodinamski profili djelatnih tvari i njihove kombinacije.

IV.4 Klinička djelotvornost

Temeljem rezultata velikih dugoročnih prospektivnih kliničkih ispitivanja, terapijske smjernice za liječenje kardiovaskularnih bolesti sadrže preporuke s visokom razinom dokaza (IA) da istovremeno djelovanje na dva značajna faktora kardiovaskularnog rizika, hipertenziju i hiperkolesterolemiju, donosi dodatne zdravstvene koristi. Istovremena primjena različitih klasa antihipertenzivnih lijekova i statina ima dobro utvrđenu kliničku praksu te poznatu djelotvornost i prihvatljivu sigurnost primjene. U pogledu dokaza djelotvornosti kombinacije djelatnih tvari u predmetnom lijeku kod predložene indikacije, dostavljena klinička dokumentacija je odgovarajuća.

IV.5 Klinička sigurnost

Dostavljen je odgovarajući pregled podataka o sigurnosti primjene predmetne fiksne kombinacije iz vlastitih ispitivanja. Također je dostavljen i pregled podataka o sigurnosti primjene u ispitivanjima opisanim priloženom znanstvenom literaturom. Prezentirana je relevantna analiza tih podataka i ukupnog odnosa koristi i rizika primjene lijeka.

Svi prezentirani podaci potvrđuju povoljan odnos koristi i rizika primjene lijeka kod predložene indikacije te podupiru podatke o sigurnosti primjene u informacijama o lijeku.

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 s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Roxampex.

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 *Rosuvastatin Krka film-coated tablets* te za lijek *Perindopril/amlodipine tablets* koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Roxampex 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 Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg i tableta referentnih lijekova (Prestance 10 mg/10 mg tablets i Crestor 20 mg film-coated tablets), ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg i tableta referentnih lijekova (Prestance 5 mg/5 mg tablets i Crestor 20 mg film-coated tablets) te ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg i tableta referentnih lijekova (Prestance 10 mg/5 mg tablets i Crestor 10 mg film-coated tablets) i dodatnim usporednim profilima brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost svih jačina lijeka Roxampex s referentnim lijekovima.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu 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 Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete, Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete 06. travnja 2021. godine.