

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete**

**(perindoprilarginin, indapamid, amlodipin)**

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

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

### Što je Alpedam i za što se koristi?

Alpedam je generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku Triplixam filmom obložene tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Alpedam je antihipertenziv i koristi se za liječenje povišenog krvnog tlaka (hipertenzija).

### Kako djeluje Alpedam?

Alpedam je fiksna kombinacija tri djelatne tvari: perindoprila, indapamida i amlodipina. Svaka od djelatnih tvari snižava krvni tlak, a zajedno kontroliraju krvni tlak:

- perindopril pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori). Ovi lijekovi proširuju krvne žile, čime omogućavaju srcu da kroz njih lakše potiskuje krv.
- indapamid je diuretik (koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju derivati sulfonamida s indolskim prstenom). Diuretici povećavaju količinu mokraće koju proizvode bubrezi. Međutim, indapamid se razlikuje od drugih diuretika jer uzrokuje samo malo povećanje količine proizvedene mokraće.
- amlodipin je blokator kalcijevih kanala (koji pripada dihidropiridinskoj skupini). Djeluje tako da opušta krvne žile tako da krv kroz njih lakše prolazi.

### Kako se primjenjuje Alpedam?

Alpedam su filmom obložene tablete i uzimaju se kroz usta s čašom vode, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme, ujutro prije obroka.

Liječnik odlučuje o potrebnoj dozi lijeka. Najčešće je to jedna tableta dnevno.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

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

Budući da je Alpedam generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka Triplixam filmom obložene tablete. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Alpedam?**

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je lijek Alpedam odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Alpedam odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Triplixam filmom obložene tablete. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Alpedam veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Alpedam?**

Kako bi se osiguralo da se Alpedam 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, 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 djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Alpedam**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. listopada 2024. godine.

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

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

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u prosincu 2024.

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

### **Znanstvena rasprava**

**Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete**  
**Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete**

**(perindoprilarginin, indapamid, amlodipin)**

**Datum: Prosinac 2024.**

## 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 Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 31. listopada 2024. godine.

Ovaj lijek indiciran je kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom fiksne kombinacije perindoprila/indapamida te amlodipina u istim dozama.

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

Alpedam je kombinacija triju antihipertenzivnih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s hipertenzijom. Sol perindoprilarginin je inhibitor konvertaze angiotenzina, indapamid, klorosulfamoilni diuretik, a amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske skupine.

Farmakološka svojstva Alpedama izvedena su iz onih od svake komponente zasebno. Dodatno, fiksna kombinacija perindoprila i indapamida daje sinergistički antihipertenzivni učinak obiju komponenata.

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa te stimulira raspadanje bradikininina, tvari s vazodilatacijskim djelovanjem, u inaktivne heptapeptide što rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja *Les Laboratoires Servier* koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2013. godine.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Jedna Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Jedna Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Jedna Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Sve četiri jačine lijeka dolaze u pakiranjima od 10, 30 ili 90 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PE//Al blisteru, u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza (E460), smjesa kalcijevog karbonata i prethodno geliranog škroba, prethodno geliran škrob, umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E572) i bezvodni, koloidni silicijev dioksid. Film ovojnica Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg tablete sadrži makrogol poli(vinilni alkohol) graft-kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerol monokaprilokapat Tip I (E471) i poli(vinilni alkohol) (E1203). Film ovojnica Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg i Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg tablete sadrži makrogol poli(vinilni alkohol) graft-kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerol monokaprilokapat Tip I (E471), poli(vinilni alkohol) (E1203), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

### II.2 Djelatna tvar

#### Perindoprilarginin

Djelatna tvar perindoprilarginin nije opisana u Europskoj farmakopeji. Perindoprilarginin je bijeli do gotovo bijeli prašak, topljiv u vodi i metanolu.

Za ocjenu kakvoće djelatne tvari perindoprilarginin proizvođač koristi ASMF (engl. *Active substance master file*) proceduru. 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.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar perindoprilarginin je odgovarajući i postavljen je u skladu sa zahtjevom proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisane parametre.

Proizvođač lijeka za provjeru kakvoće djelatne tvari koristi metode proizvođača djelatne tvari. Za dodatna ispitivanja opisane su vlastite metode. Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za dvije serije djelatne tvari perindoprilarginin i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari perindoprilarginin od 48 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku i na propisanoj temperaturi.

### Indapamid

Djelatna tvar indapamid opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.

Indapamid je bijeli do gotovo bijeli prašak gotovo netopljiv u vodi i topljiv u etanolu (96-postotnom).

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 Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za indapamid je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za indapamid i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za dvije serije indapamida. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

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

### Amlodipinbesilat

Djelatna tvar amlodipinbesilat opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.

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

Za djelatnu tvar amlodipinbesilat korištena je CEP procedura te se za podatke o proizvodnji te djelatne tvari proizvođač poziva na Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za amlodipinbesilat je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za amlodipinbesilat i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za više serija amlodipinbesilata. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti amlodipinbesilata proizvođač se poziva na Ovjernicu, prema kojoj je period retestiranja djelatne tvari 60 mjeseci uz čuvanje u opisanom spremniku.

### II.3 Lijek

Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg su bijele, duguljaste filmom obložene tablete s utisnutim „TEV“ s jedne strane i „2“ s druge strane, dimenzija 12,3 mm x 6,5 mm.

Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg su svijetlo bež, okrugle filmom obložene tablete s utisnutim „TEV“ s jedne strane i „3“ s druge strane, promjera 9 mm.

Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg su svijetlo bež, duguljaste filmom obložene tablete s utisnutim „TEV“ s jedne strane i „4“ s druge strane, dimenzije 12,3 mm x 6,5 mm.

Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg su bijele, okrugle filmom obložene tablete s utisnutim „TEV“ s jedne strane i „5“ s druge strane, promjera 9 mm.

Formulacija lijeka razvijena je po uzoru na referentne lijekove *Triplixam 5 mg/1.25 mg/5 mg i 10 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablet*. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan. Priloženi su odgovarajući podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka. Jačine lijeka je međusobno moguće razlikovati zbog različite kombinacije boje, oblika i oznaka na tableti. U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno između ispitivanog i referentnog lijeka jačina 5 mg/1,25 mg/5 mg te između ispitivanog lijeka jačina 10 mg/2,5 mg/10 mg i referentnog lijeka ekvivalentne jačine. Za ostale dvije jačine lijeka od 5 mg/1,25 mg/10 mg i 10 mg/2,5 mg/5 mg zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*).

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli za svaku jačinu tableta zasebno i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti za sve jačine tableta te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik u skladu s Ph. Eur. Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim ICH smjernicama za sve jačine na više serija lijeka. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja. Dostavljeni su i



rezultati ispitivanja fotostabilnosti koji upućuju da je lijek potrebno čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva perindoprilarginina, indapamida i amlodipina su dobro poznata. Budući da je kombinacija ovih djelatnih tvari dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

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

Dostavljeni podaci o potrošnji amlodipina, indapamida, perindoprilarginina i perindoprilbumina u posljednje četiri godine u Hrvatskoj pokazuju trend povećanja potrošnje svih djelatnih tvari sadržanih u predmetnom lijeku te se nositelj odobrenja obvezao provesti procjenu rizika za okoliš.

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati dvaju ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obloženih tableta s tržišta Latvije te između ispitivanog lijeka Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obloženih tableta s tržišta Latvije. Za ostale dvije jačine lijeka 5 mg/1,25 mg/10 mg i 10 mg/2,5 mg/5 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju ispunjenih uvjeta u skladu sa smjernicom "Guideline On The Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*).

#### Ispitivanje bioekvivalencije s jačinom 5 mg/1,25 mg/5 mg

Provedeno je otvoreno, randomizirano, dvostruko križno ispitivanje bioraspodivnosti jednom dozom u uvjetima natašte za jačinu lijeka 5 mg/1,25 mg/5 mg. U ispitivanju je sudjelovalo 60 zdravih odraslih muškaraca podijeljenih u dvije grupe prema randomizacijskoj shemi. Oba perioda ispitivanja završilo je 50 ispitanika, a u statističku analizu uključeno je za perindopril i perindoprilat 50, za indapamid 50, a za amlodipin 48 ispitanika. Dizajn ispitivanja u skladu je sa smjernicom „Guideline On The Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*)“. U uzorcima plazme određivala se koncentracija perindopрила, perindoprilata, indapamida i amlodipina. Odabrana učestalost uzorkovanja odgovarajuće pokriva periode intenzivne aporpcije, a razdoblje uzorkovanja (do 72 h nakon doziranja) i ispiranja (*wash-out* od 32 dana) dobro su definirani za procjenu farmakokinetičkih parametara svih djelatnih tvari lijeka. Zabilježena odstupanja od protokola su manja te je dokazano da ne utječu na ishod ispitivanja.

Validacija bioanalitičke metode provedena je prije stupanja na snagu relevantne smjernice „Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/ EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2\*\*)“, stoga su rasponi prihvatljivosti parametara analitičke metode određeni prema internom SOP-u AL-L001-29 „Bio-analytical Method Validation“. Rezultati *pre-study*

validacije u skladu su s rasponima prihvatljivosti za sve parametre te je analitička metoda prihvatljiva. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindopril, netransformirani podaci; aritmetička sredina  $\pm$  SD,  $t_{max}$  (median, raspon); N=50:

Tretman (perindopril)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	65,65 $\pm$ 16,74	66,55 $\pm$ 16,71	59,80 $\pm$ 13,89	0,67 (0,33 – 1,00)
Referentni lijek	65,59 $\pm$ 17,90	66,55 $\pm$ 17,90	56,60 $\pm$ 14,62	0,67 (0,38 – 2,02)
*Omjer (90 % CI)	101,04 % (98,25% - 103,92 %)	100,93 % (98,19 % - 103,76 %)	106,96 % (100,58 – 113,75 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindoprilat, netransformirani podaci; aritmetička sredina  $\pm$  SD,  $t_{max}$  (median, raspon); N=50:

Tretman (perindoprilat)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	183,81 $\pm$ 41,52	236,67 $\pm$ 52,09	7,99 $\pm$ 3,42	7,00 (4,00 – 12,00)
Referentni lijek	186,62 $\pm$ 46,12	242,38 $\pm$ 58,85	8,23 $\pm$ 3,85	7,00 (4,00 – 12,00)
*Omjer (90 % CI)	99,10 % (96,32 % - 101,96 %)	98,18 % (95,83 % - 100,60 %)	99,51 % (93,92 % - 105,44 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za indapamid, netransformirani podaci; aritmetička sredina  $\pm$  SD,  $t_{max}$  (median, raspon); N=50:

Tretman (indapamid)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	1731,46 $\pm$ 396,50	1865,74 $\pm$ 531,97	95,97 $\pm$ 15,31	1,00 (0,67 – 3,00)
Referentni lijek	1682,83 $\pm$ 349,29	1804,61 $\pm$ 471,95	89,43 $\pm$ 16,07	1,01 (0,67 – 4,00)
*Omjer (90 % CI)	102,13 % (99,43 % - 104,90 %)	102,93 % (100,40 % - 105,52 %)	107,25 % (102,67 % - 112,03 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za amlodipin, netransformirani podaci; aritmetička sredina  $\pm$  SD,  $t_{max}$  (median, raspon); N=48:

Tretman (amlodipin)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	125,82 ± 28,64	240,76 ± 86,81 (N = 47)	2,96 ± 0,60	8,00 (5,00 – 16,00)
Referentni lijek	127,08 ± 24,42	228,83 ± 58,22 (N = 46)	3,01 ± 0,59	7,00 (5,00 – 16,00)
<b>*Omjer (90 % CI)</b>	97,29 % (93,53 % - 101,20 %)	98,26 % (93,99 % - 102,74 %)	97,44 % (94,23 % - 100,76 %)	/

<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 analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.
<b>*</b>	In-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> i C<sub>max</sub>) ispitivanog i referentnog lijeka za sve tri djelatne tvari nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek jačina 5 mg/1,25 mg/5 mg bioekvivalentni nakon jedne doze lijeka natašte.

#### Ispitivanje bioekvivalencije s jačinom 10 mg/2,5 mg/10 mg

Provedeno je otvoreno, randomizirano, dvostruko križno ispitivanje bioraspodivnosti jednom dozom u uvjetima natašte za jačinu lijeka 10 mg/2,5 mg/10 mg. U ispitivanju je sudjelovalo 60 zdravih odraslih muškaraca podijeljenih u dvije grupe prema randomizacijskoj shemi. U periodu I doziranje je završilo 60, a u periodu II 49 ispitanika. Ispitivanje je završilo 49 ispitanika, a u statističku analizu uključeno je za perindopril i perindoprilat 49, za indapamid 49, a za amlodipin 48 ispitanika. Dizajn ispitivanja u skladu je sa smjernicom „Guideline On The Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*)“. U uzorcima plazme određivala se koncentracija perindoprila, perindoprilata, indapamida i amlodipina. Odabrana učestalost uzorkovanja odgovarajuće pokriva periode intenzivne apsorpcije, a razdoblje uzorkovanja (do 72 h nakon doziranja) i ispiranja (*wash-out* od 34 dana) dobro su definirani za procjenu farmakokinetičkih parametara svih djelatnih tvari lijeka. Zabilježena odstupanja od protokola su manja te ne utječu na ishod ispitivanja.

Dokazana je reproducibilnost bioanalitičke metode. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindopril, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> (median, raspon); N=50:

Tretman (perindopril)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	139,61 ± 32,65	140,58 ± 32,71	113,97 ± 27,84	0,67 (0,50 – 1,68)
Referentni lijek	135,15 ± 32,68	136,22 ± 32,77	113,23 ± 29,23	0,52 (0,33 – 2,00)
*Omjer (90 % CI)	103,58 % (99,09 % - 108,27 %)	103,49 % (99,04 % - 108,13 %)	101,51 % (94,53 – 109,00 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za perindoprilat, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> (median, raspon); N=50:

Tretman (perindoprilat)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	346,27 ± 72,67	396,73 ± 76,58	23,59 ± 10,50	5,00 (2,33 – 8,00)
Referentni lijek	332,86 ± 76,23	383,05 ± 81,36	21,54 ± 8,69	5,00 (3,50 – 10,00)
*Omjer (90 % CI)	104,00 % (100,14 % - 108,01 %)	103,56 % (100,07 % - 107,18 %)	108,51 % (102,29 % - 115,11 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za indapamid, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> (median, raspon); N=50:

Tretman (indapamid)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	3384,72 ± 620,80	3614,65 ± 730,45	171,59 ± 28,80	1,33 (0,67 – 4,02)
Referentni lijek	3282,80 ± 708,52	3524,48 ± 789,24	162,28 ± 24,22	1,33 (0,67 – 3,00)
*Omjer (90 % CI)	103,67 % (100,87 % - 106,55 %)	102,98 % (100,57 % - 105,46 %)	105,57 % (102,06 % - 109,19 %)	/

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za amlodipin, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> (median, raspon); N=48:

Tretman (amlodipin)	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	276,17 ± 54,45	477,26 ± 104,23	6,62 ± 1,36	7,00 (3,50 – 16,00)
Referentni lijek	269,42 ± 58,54	453,12 ± 106,92 (za N = 46)	6,59 ± 1,44	6,52 (3,50 – 12,00)

<b>*Omjer (90 % CI)</b>	103,18 % (98,69 % - 107,87 %)	105,96 % (100,82 % - 111,36 %)	100,99 % (97,70 % - 104,40 %)	/

<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 analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.
*	ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> i C<sub>max</sub>) ispitivanog i referentnog lijeka jačina za sve tri djelatne tvari nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek jačina 10 mg/2,5 mg/10 mg bioekvivalentni nakon jedne doze lijeka natašte.

Ispitivanje usporednih profila oslobađanja provedeno je između bioserije predmetnog lijeka jačine 10 mg/2,5 mg /10 mg te jačina 5 mg/1,25 mg/10 mg i 10 mg/2,5 mg/5 mg za koje je zatražen *biowaiver*. Na temelju priloženih rezultata, sličnost disolucijskih profila između bioserije predmetnog lijeka i jačina 5 mg/1,25 mg/10 mg i 10 mg/2,5 mg/5 mg dokazana je za perindopril i amlodipin u sva tri medija jer je postignuto njihovo vrlo brzo oslobađanje (> 85% nakon 15 minuta). Za indapamid sličnost disolucijskih profila u sva tri medija ispitana je pomoću matematičke kalkulacije faktora sličnosti f2, pri čemu rezultati zadovoljavaju raspon definiran smjernicom (100 > f2 > 50) te se može zaključiti da su disolucijski profili ispitivanih serija slični i za djelatnu tvar indapamid.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

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

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

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

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom 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 Alpedam.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti upute o lijeku koji su prethodno prihvaćeni u Europskoj uniji.

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

Lijekovi Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički su lijekovi referentnog lijeka Triplixam filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obloženih tableta te između tableta lijeka Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete i referentnog lijeka Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatnih tvari između tableta lijeka Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg i tableta lijekova Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg i Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Alpedam s referentnim lijekom.

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

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Alpedam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Alpedam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Alpedam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Alpedam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete dana 31. listopada 2024. godine.