

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule
(ramipril/amlodipin)

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

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

Što je Amora i za što se koristi?

Lijek Amora su tvrde kapsule koje sadrže dvije djelatne tvari, ramipril i amlodipin.

Amora se koristi za liječenje hipertenzije (povišenog krvnog tlaka) za bolesnike kod kojih je postignuta kontrola krvnog tlaka primjenom pojedinih djelatnih tvari u dozama istovjetnim dozama u kombinaciji, ali u odvojenim lijekovima.

Kako djeluje Amora?

Ramipril pripada skupini lijekova koju nazivamo ACE inhibitori (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima), dok amlodipin pripada skupini lijekova koju nazivamo blokatori kalcijevih kanala.

Ramipril smanjuje stvaranje tvari koje mogu povisiti krvni tlak, opušta i širi krvne žile te na taj način olakšava srcu pumpati krv u sve dijelove tijela. Amlodipin opušta i širi krvne žile.

Kako se primjenjuje Amora?

Amora kapsule se uzimaju kroz usta, cijele, s tekućinom, svaki dan u isto vrijeme neovisno o obroku. Kapsulu se ne smije lomiti ni žvakati i ne smije se piti sa sokom od grejpa.

Uobičajena doza je 1 kapsula dnevno u dozi koju preporuči liječnik. Ovisno o učinku lijeka liječnik može izmijeniti dnevnu dozu. Maksimalna dnevna doza je 1 kapsula jačine 10 mg/10 mg jedanput na dan.

Ne preporučuje se primjena Amora kapsula u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Amora?

Obzirom da je lijek namijenjen za pojednostavljenje terapije uzimanjem 1 umjesto 2 tablete istovremeno, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su 2 ispitivanja bioekvivalencije između predmetne fiksne kombinacije 2 jačine tvrdih kapsula amlodipina/ramiprila (10 mg/10 mg i 5 mg/10 mg) i referentnih monokomponentnih lijekova Norvasc 5 mg i 10 mg tablete (amlodipin) i Tritace 10 mg tablete (ramipril).

Koje su moguće nuspojave lijeka Amora?

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

Vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) koja se može javiti pri primjeni lijeka Amora je edem (oticanje).

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

Na koji način je lijek Amora odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Amora priložene su literaturne reference, koje se većinom odnose na monokomponente amlodipin i ramipril. S kliničkog aspekta glavni dokazi djelotvornosti kombinacije ovih dviju 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 odabrani su monokomponentni lijekovi Norvasc 5 mg i 10 mg tablete (amlodipin) i Tritace 10 mg tablete (ramipril).

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

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

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

Ostale informacije o lijeku Amora

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Amora 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Amora 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Amora 10 mg/10 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 14. rujna 2017. godine.

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

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

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule
(ramipril/amlodipin)**

Datum: Veljača 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Amora 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Amora 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Amora 10 mg/10 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., Hrvatska dana 14. rujna 2017. godine.

Ovaj lijek je indiciran za liječenje hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinačnih lijekova, sa istim dozama u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

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

Amora je tvrda kapsula koja sadrži kombinaciju ramiprila i amlodipina. Ramipril je inhibitor enzima dipeptidilkarboksipeptidaze I koji u plazmi i tkivu katalizira konverziju angiotenzina I u aktivni vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovode do vazodilatacije. Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina koji inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u glatko mišićje srca i krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina uzrokovan je izravnim djelovanjem na opuštanje glatkog mišićja krvnih žila. Farmakološka svojstva Amore izvedena su iz svojstava obje komponente uzete zasebno u isto vrijeme, povrh svojstva zbog sinergijskog djelovanja dviju tvari komplementarnih mehanizama djelovanja.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Amora 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 amlodipin i ramipril te na rezultatima dvaju kliničkih ispitivanja kojima je dokazano da je predmetni lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima Norvasc 10 mg i 5 mg tablete, nositelja odobrenja Pfizer i Tritace 10 mg tablete, nositelja odobrenja Sanofi-Aventis. 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

Amora tvrde kapsule sadrže 2,5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina, odnosno 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina, odnosno 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina, odnosno 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina, odnosno 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina. Amlodipin se u kapsuli nalazi u obliku amlodipinbesilata.

Kapsule su pakirane u OPA/Al/PVC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 30 ili 60 tableta.

Osim djelatnih tvari sadržaj kapsule čine i pomoćne tvari, mikrokristalična celuloza (tip 200 (LM)), bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, prethodno geliran škrob, natrijev škroboglikolat, (vrsta A) i natrijev stearilfumarat. Tijelo i kapica želatinske kapsule se sastoje od titanijevog dioksida i želatine. Kapica dodatno sadrži i crveni željezov oksid (E172) u svim jačinama kapsula te žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172) u kapici AMORA 10 mg/10 mg kapsule.

II.2 Djelatne tvari

amlodipinbesilat

Djelatna tvar amlodipinbesilat opisana je u Europskoj farmakopeji.

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

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 i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom za amlodipinbesilat, uz dodatno postavljen zahtjev za mikrobiološku kakvoću prema Ph. Eur. za nevodene pripravke za primjenu kroz usta.

Dostavljen je tablični prikaz usporednih rezultata analize za dvije serije amlodipinbesilata analiziran od strane proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka, te prateći certifikati analize. Rezultati su usporedivi i unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 60 mjeseci ukoliko se tvar čuva u propisanom spremniku.

ramipril

Djelatna tvar ramipril opisana je u Europskoj farmakopeji.

Ramipril je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, umjereno topljiv u vodi i lako topljiv u metanolu. Za djelatnu tvar ramipril 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 ramipril je odgovarajući. Zahtjev kakvoće postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom za ramipril te je dodatno postavljen zahtjev za mikrobiološku kakvoću.

Dostavljen je tablični prikaz usporednih rezultata analize jedne serije ramiprila analiziran od strane proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka, te prateći certifikati analize. Rezultati su usporedivi i unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 36 mjeseca ukoliko se tvar čuva u predviđenom spremniku.

II.3 Lijek

Amora kapsule svih jačina su tvrde želatinske kapsule veličine 1 i sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak. Sve kapsule imaju neprozirno tijelo bijele boje, a razlikuju se u boji kapice kapsule.

Amora 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule imaju neprozirnu kapicu blijedoružičaste boje, Amora 5 mg/5 mg tvrde kapsule imaju neprozirnu kapicu ružičaste boje, Amora 5 mg/10 mg tvrde kapsule imaju neprozirnom kapicom crvenosmeđe boje, Amora 10 mg/5 mg tvrde kapsule imaju neprozirnu kapicu tamnoružičaste boje, a Amora 10 mg/10 mg tvrde kapsule imaju neprozirnu kapicu smeđe boje.

Cilj razvoja bio je lijek (više lijekova različitih jačina) koji bi bio utvrđena kombinacija djelatnih tvari ramiprila i amlodipina (u obliku besilata), a koji bi odgovarao monokomponentnim lijekovima koji sadrže po jednu od navedenih djelatnih tvari (tj. referentnom lijeku Tritace filmom obložena tableta/ramipril i Norvasc filmom obložena tableta/amlodipin). Bilo je potrebno razviti proizvodni postupak odgovarajući za proizvodnju lijeka koji bi bio reproducibilan, željene kakvoće i stabilan nakon opremanja. Kao farmaceutski oblik, na temelju pregleda znanstvene literature i preliminarnih pokusa, odabrana je tvrda želatinska kapsula. Prilikom utvrđivanja najoptimalnije formulacije uzete su u obzir karakteristike referentnih lijekova Norvasc i Tritace.

Provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije s jačinama ispitivanog lijeka 5 mg/10 mg, odnosno 10 mg/10 mg te korištenjem referentnih lijekova Norvasc 10 mg i 5 mg tablete (amlodipin) i Tritace 10 mg tablete (ramipril). Za preostale jačine lijeka zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). U svrhu opravdanja izuzeća jačina 5mg/5mg, 5mg/2,5mg i 10mg/5mg od ispitivanja bioekvivalencije dostavljeni su usporedni profili oslobađanja sa serijama lijeka za koje je ispitivanjem bioekvivalencije potvrđena sličnost, te je u svim uvjetima za obje djelatne tvari dokazana sličnost profila.

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

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka, zasebno za svaku jačinu lijeka. 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 uočeno da uzorci lijeka direktno izloženi svjetlu (izvan primarnog pakiranja) pokazuju osjetljivost na svjetlost. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti za jačinu lijeka 2,5 mg/5 mg, a za ostale jačine lijeka u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti ali bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Amora 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 i sigurnosna pitanja.

III.2 Farmakologija

Lijek Amora sadrži poznate djelatne tvari (amlodipin i ramipril) koje su u kliničkoj primjeni više od 30 godina kao monoterapija ili u kombinacijama.

Istovremena primjena amlodipina i ramiprila 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 dvije 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 dvije djelatne tvari izazvala nepoželjne farmakokinetičke interakcije.

III.4 Toksikologija

Toksikološki podaci za amlodipin i ramipril kao monokomponente temelje se na nekliničkim literaturnim podacima, a ispitivanja toksikologije kombinacije amlodipin/ramipril, vlastita ili u obliku literaturnih referenci, nisu dostavljena što je prihvatljivo za ovaj tip zahtjeva.

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

Obzirom da je lijek Amora namijenjen za supstitucijsko liječenje, neće povećati opseg korištenja amlodipina i ramiprila već će samo zamijeniti do sada korištene mono- i dvokomponentne 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 odgovarajući, te nije bilo potrebe za provođenjem novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja lijeka Amora 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 za liječenje hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinačnih lijekova, sa istim dozama u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

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 Amora dostavljena su izvješća 3 ispitivanja bioekvivalencije, jedno pilot i 2 pivotalna ispitivanja:

1. Pilot ispitivanje - Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka amlodipin/ramipril 10 mg/10 mg kapsule te referentnih lijekova Norvasc 10 mg tablete i Tritace 10 mg tablete
2. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka amlodipin/ramipril 10 mg/10 mg kapsule te referentnih lijekova Norvasc 10 mg tablete i Tritace 10 mg tablete;
3. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka amlodipin/ramipril 5 mg/10 mg kapsule te referentnih lijekova Norvasc 5 mg tablete i Tritace 10 mg tablete.

U skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za svaku jačinu fiksne kombinacije dovoljno je jedno ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte, s obzirom da je u SmPC-u referentnih monokomponentnih lijekova koje ovaj lijek zamjenjuje navedeno da se mogu uzimati neovisno o hrani te je riječ o formulaciji s trenutnim oslobađanjem.

U svrhu dokaza bioekvivalentnosti svih 5 jačina predmetne fiksne kombinacije provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije u uvjetima natašte, s dvije jačine predmetnog lijeka. Za ostale tri jačine fiksne kombinacije zatraženo je izuzeće od obaveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) temeljem dostavljenih podataka o *in vitro* ispitivanjima.

1. Ispitivanje bioekvivalencije između predmetnog lijeka amlodipin/ramipril 10 mg/10 mg kapsule te referentnih lijekova Norvasc 10 mg tablete i Tritace 10 mg tablete

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jedne doze natašte, u 60 zdravih ispitanika, 23 žene i 37 muškaraca s periodom ispiranja od 21 dan.

Uzorci krvi uzimani su 24 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje farmakokinetičkih varijabli R- i S-amlodipina i ramiprila.

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 R-amlodipin (N=30):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng*h/ml]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	110,60±30,77	2,82±0,88	7,00 (3,00 – 12,07)
Referentni lijek	104,64±28,38	2,70±0,78	8,00 (5,00 – 12,02)
*Omjer (90% CI)	105,56% (102,00%-109,24%)	104,45% (99,18%-108,69%)	
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.		
*	ln-transformirane vrijednosti		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (\pm SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T_{max} (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za S-amlodipin (N=30):

Tretman	AUC_{0-72} [ng*h/ml]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	112,76 \pm 25,22	2,73 \pm 0,76	7,00 (3,00 – 16,00)
Referentni lijek	107,15 \pm 23,27	2,59 \pm 0,66	8,00 (5,00 – 12,02)
*Omjer (90% CI)	105,10% (101,72%– 108,60%)	105,05% (100,35%–109,96%)	
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.		
*	ln-transformirane vrijednosti		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (\pm SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T_{max} (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za ramipril (N=60):

Tretman	AUC_{0-t} [ng*h/ml]	$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	26,51 \pm 14,63	27,13 \pm 14,81	39,52 \pm 21,76	0,50 (0,33–1,33)
Referentni lijek	23,07 \pm 9,06	23,80 \pm 9,50	37,62 \pm 17,21	0,33 (0,33–0,67)
*Omjer (90% CI)	111,44% (104,69%–118,61%)		99,34% (89,25%–110,57%)	
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za obje 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/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 amlodipin/ramipril 5 mg/10 mg tvrde kapsule te lijekova Norvasc 5 mg tablete i Tritace 10 mg tablete

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jedne doze natašte, u 60 zdravih ispitanika, 28 žena i 32 muškaraca s periodom ispiranja od 21 dan.

Uzorci krvi uzimani su 24 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje farmakokinetičkih varijabli R- i S-amlodipina i ramiprila.

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 geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za R-amlodipin (N=30):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng*h/ml]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	47,07±13,46	1,25±0,32	7,00 (5,00 – 12,00)
Referentni lijek	45,55±13,37	1,25±0,33	7,01 (5,00 – 12,02)
*Omjer (90% CI)	103,62% (99,68% – 107,71%)	100,20% (95,55% – 105,06%)	
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.		
*	ln-transformirane vrijednosti		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (\pm SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T_{max} (median, raspon) i omjer njihovih log-transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za S-amlodipin (N=30):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng*h/ml]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	51,03±9,02	1,24±0,25	7,03 (5,00 – 12,00)
Referentni lijek	48,52±8,92	1,22±0,27	7,00 (5,00 – 12,02)
*Omjer (90% CI)	105,41% (102,13% – 108,80%)	102,65% (97,81% – 107,72%)	
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.		
*	ln-transformirane vrijednosti		

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 ramipril (N=60):

Tretman	AUC _{0-t} [ng*h/ml]	AUC _{0-∞} [ng*h/ml]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	22,79±10,99	23,18±11,10	36,20±20,89	0,50 (0,33 – 1,00)
Referentni lijek	19,35±8,80	19,89±8,93	30,95±14,63	0,33 (0,33 – 0,68)
*Omjer (90% CI)	115,73% (109,30% – 122,55%)		110,45% (99,30% – 122,85%)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za obje djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnih lijekova nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 5 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 2,5 mg/5 mg, 5 mg/5 mg i 10 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 5 mg/10 mg i 10 mg/ 10 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 2,5 mg/5 mg, 5 mg/5 mg i 10 mg/5 mg.

IV.3 Farmakodinamika

Nisu bila potrebna nova farmakodinamska ispitivanja s pojedinim djelatnim tvarima, niti s njihovim kombinacijama. Podaci o farmakodinamskom učinku monokomponenta prihvatljivo potkrjepljuju farmakodinamiku kombinacije djelatnih tvari amlodipin/ramipril lijeka Amora.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dostavljen je pregled kliničke djelotvornosti za monokomponente, uključujući i nekoliko provedenih objavljenih studija usporedbe monokomponenti amlodipin odnosno ramipril s njihovom kombinacijom. Dostavljeni su dostatni podaci za sve predložene kombinacije jačina o odgovarajućoj terapijskoj djelotvornosti ove kombinacije u smislu sniženja krvnog tlaka u većine tretiranih bolesnika.

IV.5 Klinička sigurnost

Amlodipin i ramipril se kao monokomponente ili kao njihova slobodna kombinacija primjenjuju dugi niz godina. Očekivane nuspojave njihove zajedničke primjene su one iste koje se javljaju kod primjene pojedinih komponenti. Nisu provedena vlastita ispitivanja sigurnosti primjene Amore kod bolesnika s hipertenzijom (ciljnom populacijom). Dostavljen je pregled sigurnosti za monokomponente, uključujući i literaturni pregled te postmarketinški nadzor.

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 Amora.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *RAMIZEK 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg, capsule, hard*, te prihvaćenog u sklopu DCP postupka.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Amora je odgovarajuće 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 dviju djelatnih tvari su ispitivanja bioekvivalencije koja potvrđuju da se podaci iz literature za djelatne tvari mogu ekstrapolirati na predmetni lijek.

Ispitivanjem bioekvivalencije između kapsula Amora 5 mg/10 mg i kapsula Amora 10 mg/10 mg sa tabletama referentnih lijekova Norvasc 5 mg i 10 mg te Tritace 10 mg tablete i dodatnim usporednim profilima brzine oslobađanja djelatne tvari iz kapsula potvrđena je bioekvivalentnost svih jačina lijeka Amora s referentnim lijekovima.

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 Amora 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Amora 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Amora 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Amora 10 mg/10 mg tvrde kapsule 14. rujna 2017. godine.