

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule
(ramipril/amlodipin)

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

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

Što je Pinmirol i za što se koristi?

Pinmirol sadrži kombinaciju dvije djelatne tvari: ramipril i amlodipin. Ramipril spada u skupinu lijekova koji se nazivaju ACE inhibitori (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima). Amlodipin spada u skupinu lijekova koji se nazivaju antagonisti kalcija.

Ovaj lijek se koristi za liječenje povišenog krvnog tlaka u odraslih bolesnika čiji se krvni tlak već kontrolira na odgovarajući način ramiprilom i amlodipinom iz odvojenih lijekova. Jedna kapsula ovog lijeka zamjenjuje dva lijeka.

Kako djeluje Pinmirol?

Djelatna tvar ramipril djeluje tako da smanjuje stvaranje tvari koje povisuju krvni tlak, opušta i širi krvne žile te olakšava srcu da pumpa krv.

Djelatna tvar amlodipin djeluje tako da opušta i širi krvne žile i tako omogućava lakši protok krvi kroz njih.

Kako se primjenjuje Pinmirol?

Uobičajena doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine na dan. Liječnik će odrediti potrebnu dozu lijeka za svakog bolesnika. Maksimalna dnevna doza je jedna kapsula jačine 10 mg/10 mg. Lijek je potrebno uzeti kroz usta, svakoga dana u isto vrijeme. Lijek se može uzimati prije ili nakon obroka. Kapsulu je potrebno progutati cijelu, s tekućinom ali ne sa sokom od grejpa.

Primjena lijeka Pinmirol ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema dostupnih podataka o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Pinmirol?

Nisu provedena nova klinička ispitivanja s kombinacijom ramiprila i amlodipina u svrhu davanja odobrenja predmetnom lijeku. Djelotvornost kombinacije poduprta je pregledom objavljenih znanstvenih literature o kliničkim ispitivanjima, sustavnim pregledima i meta-analizama te preporukama terapijskih smjernica koje se temelje na njihovim rezultatima. Pojedina ispitivanja komparirala su terapijski učinak kombinirane primjene ramiprila i amlodipina s primjenom jedne od komponenti lijeka.

Sigurnosni profili ramiprila i amlodipina dobro su poznati i odgovarajuće opisani u znanstvenoj literaturi. Njihova istovremena primjena ne uzrokuje dodatne nepovoljne učinke, već naprotiv, može poboljšati podnošljivost pojedine komponente lijeka u odnosu na samostalnu primjenu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Pinmirol?

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

Nuspojava koja se može javiti vrlo često (u više od 1 na 10 osoba) je oticanje (edem).

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Pinmirol odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Pinmirol odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene. Zaključeno je da je korist primjene lijeka Pinmirol veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Pinmirol 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 Pinmirol

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. travnja 2020. godine (pod nazivom Ramipril/amlodipin Medical Intertrade tvrde kapsule).

Dana 12. lipnja 2020. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., Austrija te je naziv lijeka promijenjen u Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule odnosno Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule.

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

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

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u rujnu 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule
(ramipril/amlodipin)**

Datum: Rujan 2020.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Medical Intertrade d.o.o., Hrvatska (pod nazivom Ramipril/amlodipin Medical Intertrade tvrde kapsule) dana 30. travnja 2020. godine.

Dana 12. lipnja 2020. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., Austrija te je naziv lijeka promijenjen u Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule odnosno Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule.

Pinmirol je indiciran za liječenje hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom zasebnom primjenom ramiprila i amlodipina u istim dozama kao u kombinaciji.

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

Lijek je kombinacija ramiprila i amlodipina.

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila inhibira angiotenzin konvertirajući enzim. U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovodi do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II također stimulira lučenje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona.

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.

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

Dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene ovog lijeka oslanja se na objavljenu znanstvenu literaturu koja općenito podupire istodobnu primjenu lijekova iz istih terapijskih skupina. Dodatno, dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije predmetnog lijeka u odnosu na istovremenu primjenu referentnih lijekova.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna kapsula Pinmirola 5 mg/5 mg sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna kapsula Pinmirola 5 mg/10 mg sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna kapsula Pinmirola 10 mg/5 mg sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna kapsula Pinmirola 10 mg/10 mg sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Kapsule su pakirane u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji. U kutiji se nalazi 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98 i 100 kapsula.

Pomoćne tvari u jezgri kapsule su mikrokristalična celuloza, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, prethodno geliran škrob, natrijev škroboglikolat, vrsta A, natrijev stearilfumarat.

Pomoćne tvari u ovojnici kapsule jačina 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg i 5mg/10mg su crveni željezov oksid (E 172), titanijev dioksid (E 171) i želatina, a u ovojnici jačine od 10 mg/10 mg su žuti željezov oksid (E 172), crni željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid i želatina.

II.2 Djelatna tvar

Lijek sadrži dvije djelatne tvari, ramipril i amlodipin.

Za ocjenu kakvoće obje djelatne tvari proizvođač koristi proceduru Ph. Eur. Ovjernicom.

Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ph. Eur. Ovjernicu (CEP) o prikladnosti monografije Europske farmakopeje koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM). Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Ramipril

Djelatna tvar je opisana Ph. Eur. monografijom.

Bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, umjereno topljiv u vodi te lako topljiv u metanolu.

Za podatke o proizvodnji proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar usklađen je s monografijom Ph. Eur. i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka dodatno je postavio zahtjev za mikrobiološku kakvoću.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

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

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

Amlodipin

Djelatna tvar je opisana Ph. Eur. monografijom.

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar amlodipin od dva proizvođača.

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

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

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

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize za tri serije jednog i za dvije serije drugog proizvođača djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica zahtjeva kakvoće.

Za podatke o primarnom spremniku i ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu pojedinog proizvođača djelatne tvari. Na obe Ovjernice se navodi period retestiranja od 5 godina ukoliko se djelatna tvar čuva u propisanom spremniku.

II.3 Lijek

Pinmirol 5 mg/5 mg su tvrde želatinske kapsule veličine 1, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapticom ružičaste boje.

Pinmirol 5 mg/10 mg su tvrde želatinske kapsule veličine 1, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapticom crvenosmeđe boje.

Pinmirol 10 mg/5 mg su tvrde želatinske kapsule veličine 1, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapticom tamno ružičaste boje.

Pinmirol 10 mg/10 mg su tvrde želatinske kapsule veličine 1, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapticom smeđe boje.

Kapsule svih jačina sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Lijek Pinmirol tvrde želatinske kapsule razvijene su u 4 jačine odnosno fiksne kombinacije djelatnih tvari (5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg i 10 mg/10 mg).

Cilj razvoja bio je lijek (više lijekova različitih jačina) koji bi bio utvrđena kombinacija djelatnih tvari ramiprila i amlodipina (u obliku besilata) koji bi odgovarao izvornim lijekovima koji sadrže po jednu od navedenih djelatnih tvari (tj. referentnom lijeku Tritace filmom obložena tableta/ramipril i Norvasc filmom obložena tableta/amlodipin) i kako bi se razvio proizvodni postupak prikladan za navedeni farmaceutski oblik koji bi bio reproducibilan i davao proizvod željene kakvoće, te da se lijek lako proizvodi i da bude stabilan nakon opremanja. Kao farmaceutski oblik je odabrana tvrda želatinska kapsula na temelju pregleda znanstvene literature i preliminarnih pokusa.

Tijekom razvoja formulacije odabran je postupak suhe granulacije za amlodipin koji je praćen dodavanjem ramiprila i ostalih pomoćnih tvari te punjenjem u kapsule (isti postupak za sve jačine lijeka). Proizvodni postupak je bio optimiziran tijekom različitih faza razvoja lijeka. Proizvodni postupak je detaljno opisan s navedenim procesnim kontrolama i priloženim dijagramom tijeka.

Obje djelatne tvari su dobro topljive kroz fiziološki pH (topljivost najviše doze ≤ 250 ml pri pH 1,2-6,8). Dodatno, lijek amlodipin/ramipril tvrde kapsule se lako otapa i oslobađa se sadržaj obje djelatne tvari unutar 15 minuta u 0,1M HCl, acetatnom puferu pH 4,5 (u fosfatnom puferu pH 6,8 oslobađa se više od 85% ramiprila u 15 minuta dok se amlodipin oslobađa sporije).

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je na dvije jačine kapsula (5 mg/10 mg odnosno 10 mg/10 mg) te je potvrđena bioekvivalentnost referentnim lijekovima, dok je za ostale dvije jačine sličnost potvrđena ispitivanjem oslobađanja djelatnih tvari iz kapsula (3 medija+QC medij) u skladu s važećim smjernicama.

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari koje čine smjesu praška koji se puni u želatinsku kapsulu za sve jačine je identičan, uz manje razlike u kvantitativnom sastavu, a različite jačine kapsula se razlikuju prema boji kapice.

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

Dostavljeni podaci ocijenjeni su odgovarajućima.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti za svaku jačinu lijeka zasebno.

Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik, u skladu s Ph. Eur. i ICH Q6A. Zahtjev kakvoće lijeka je ocijenjen prihvatljivim za sve parametre. Korištene analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.

Dodatno je potvrđeno da nema rizika od onečišćenja lijeka obzirom na teške metale.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti za jačine 10mg/5mg, 10mg/10mg, 5mg/10mg i 5mg/5mg (do 36 mjeseci pri 25°C/60%RH i do 6 mjeseci pri 40°C/75%RH) prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci.

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

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Pinmirol 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 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.

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

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.

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

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)

Lijek je namijenjen za supstitucijsko liječenje, pa se očekuje da 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. S obzirom na navedeno, primjena ovog lijeka 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

Lijek Pinmirol registriran je u skladu s člankom 35. Zakona o lijekovima (76/13., 90/14. i 100/18.), kao nova kombinacija 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 Pinmirol dostavljena su izvješća 2 ispitivanja bioekvivalencije s dvije jačine lijeka te jedno pilot ispitivanje:

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

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 četiri jačine predmetne fiksne kombinacije provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije u uvjetima natašte, s dvije jačine predmetnog lijeka. Za ostale dvije 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 ln-transformiranih geomterijskih srednjih vrijednosti s 90% intervalima pouzdanosti za R-amlodipin (N=30):

Tretman	AUC₀₋₇₂ [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%)	
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.		
*	ln-transformirane vrijednosti		

U sljedećoj tablici prikazane su aritmetičke srednje vrijednosti (\pm SD) primarnih farmakokinetičkih parametara, T_{max} (median, raspon) i omjer njihovih ln-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 ln-transformiranih geometrijskih 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	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-∞}	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 ln-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 ln-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 ln-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 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 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 Pinmirol.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dostavljen je pregled kliničke djelotvornosti za monokomponente, uključujući i nekoliko provedenih objavljenih studija usporedbe monokomponenti amlodipin odnosno ramipril s

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

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 Pinmirol u 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 Pinmirol.

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 provedene na dvije „slične“ upute o lijeku za lijekove Ramipril/amlodipin Actavis tvrde kapsule i RAMIZEK tvrde kapsule te prihvaćene u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Pinmirol 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 Pinmirol 5 mg/10 mg i kapsula Pinmirol 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 Pinmirol 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 Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule, Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule, Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule i Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule 12. lipnja 2020. godine.

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

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Prijenos odobrenja	SPC dio 7. PIL dio 6.	26.05.2020.	12.06.2020.	odobreno
Izmjena tip IB A.2b – izmjena naziva lijeka	SPC dio 1, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 6.5, 6.6, 8 PIL dio 1, 2, 3, 4, 5, 6	26.05.2020.	12.06.2020.	odobreno