

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete**  
**(rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid)**

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

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

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

Roxiper sadrži kombinaciju tri djelatne tvari: rosuvastatina, perindoprila i indapamida. Rosuvastatin pripada skupini lijekova koji se nazivaju statini, a pomaže u snižavanju visoke razine kolesterola u krvi.

Perindopril i indapamid pomažu u snižavanju visokog krvnog tlaka (hipertenzije).

Roxiper je lijek za sprječavanje ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika koji istodobno liječe visoki krvni tlak (hipertenziju) i visoke razine kolesterola u krvi (hiperkolesterolemiju). Bolesnici koji već uzimaju sve tri djelatne tvari ovog lijeka u odvojenim tabletama mogu umjesto njih uzimati Roxiper koji u istim dozama sadrži sva tri sastojka.

### Kako djeluje Roxiper?

Djelatna tvar rosuvastatin doprinosi liječenju hiperkolesterolemije kao rizičnog čimbenika za nastanak ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (npr. srčani ili moždani udar). Statini su tvari koje smanjuju aktivnost enzima HMG-KoA reduktaze i tako pomažu u snižavanju visoke razine kolesterola u krvi.

Djelatne tvari perindopril i indapamid doprinose liječenju hipertenzije, također rizičnog čimbenika za nastanak ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Perindopril pripada skupini tzv. ACE-inhibitora (inhibitor enzima konvertaze angiotenzina). Njegovim djelovanjem snižava se razina angiotenzina II u krvi, zbog čega raste aktivnost renina, a smanjuje se lučenje aldosterona. Vjeruje se da taj mehanizam pridonosi učinku ACE-inhibitora na snižavanje krvnog tlaka.

Indapamid je tvar koja u bubrezima djeluje na pojačano izlučivanje mokraćne (diuretik).

### Kako se primjenjuje Roxiper?

Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno. Preporuka je tabletu uzimati ujutro prije obroka, uz čašu vode.

Roxiper se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i sigurnost primjene lijeka nije utvrđena u toj populaciji.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

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

Lijek Roxiper sadrži kombinaciju poznatih djelatnih tvari te je u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene dostavljena klinička dokumentacija koja sadrži znanstvene članke koji opisuju pojedina randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja.

U svrhu povezivanja ovog lijeka s podacima u znanstvenoj literaturi priloženi su rezultati tri ispitivanja bioekvivalencije u odnosu na istovremenu primjenu rosuvastatina i kombinacije perindopril/indapamid koja je sponzorirao proizvođač lijeka. Za četvrtu jačinu lijeka prihvatljivo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije. Rezultati ovih ispitivanja sveukupno potvrđuju bioekvivalenciju s odgovarajućim originalnim (referentnim) lijekovima.

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

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

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

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Roxiper odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene. Zaključeno je da je korist primjene lijeka Roxiper 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 Roxiper?**

Kako bi se osiguralo da se Roxiper 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 Roxiper**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete i Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. veljače 2020. godine.

Dana 22. travnja 2020. godine odobrenje je preneseno na nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka. Za više informacija o liječenju lijekom Roxiper, 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 srpnju 2020.

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

### **Znanstvena rasprava**

**Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete**  
**Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete**  
**(rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid)**

**Datum: Srpanj 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 Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete i Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete nositelja odobrenja Krka - farma d.o.o.

Ovaj lijek indiciran je za prevenciju ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s hiperkolesterolemijom i esencijalnom hipertenzijom u kojih su ti faktori rizika odgovarajuće kontrolirani istodobnom primjenom rosuvastatina, perindoprila i indapamida u istim dozama kao u kombinaciji.

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

Lijek je kombinacija soli perindopril-tert-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, indapamida, sulfonamidnog diuretika te rosuvastatina, selektivnog i kompetitivnog inhibitora HMG CoA reduktaze. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih svake komponente zasebno, pored onih proizašlih iz aditivnog antihipertenzivnog učinka perindoprila i indapamida.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete i Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete 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 kojima pripadaju djelatne tvari ovog lijeka. Dodatno, dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije predmetnog lijeka u odnosu na istovremenu primjenu rosuvastatina i kombinacije perindopril/indapamid te rezultati provedenog ispitivanja farmakokinetičkih interakcija koji potvrđuju da nema klinički relevantnih interakcija između djelatnih tvari lijeka.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 1,25 mg indapamida.

Jedna Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 1,25 mg indapamida.

Jedna Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida.

Jedna Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida.

Tablete su pakirane u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji. U kutiji se nalazi 10, 20, 30, 60, 90 i 100 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, krosповidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat (E470b).

Pomoćne tvari u ovojnici tableta jačina 10 mg/4 mg/1,25 mg; 20 mg/4 mg/1,25 mg i 20 mg/8 mg/2,5 mg su poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid(E172).

Pomoćne tvari u ovojnici tablete jačine 10 mg/8 mg/2,5 mg su poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk i crveni željezov oksid (E172).

## II.2 Djelatna tvar

Lijek sadrži tri djelatne tvari, rosuvastatin, perindopril-*tert*-butilamin i indapamid.

Za ocjenu kakvoće djelatne tvari indapamid proizvođač koristi proceduru Ph. Eur. Ovjernicom dok se za ocjenu kakvoće tvari rosuvastatinkalcija koristi ASMF procedura kao i za ocjenu kakvoće tvari perindopril-*tert*-butilamina.

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 se kakvoća djelatne tvari može provjeravati u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Glavni cilj ASMF (eng. *Active substance master file*) 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.

Rosuvastatin kalcij je bijeli do žućkasto bijeli do skoro bijeli higroskopian prašak, slabo topljiv u vodi, djelomično topljiv u metilen kloridu i gotovo netopljiv u bezvodnom etanolu.

Prašak je higroskopian.

Dostavljen je kratki opis proizvodnog postupka, shematski opis puta sinteze gdje se tijekom sinteze iz polaznih tvari dobiva međuproizvod.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar usklađen je s monografijom Ph. Eur. uz dodatne, interno propisane zahtjeve za ostatna otapala/granice u skladu s ICH Q3C, veličinu čestica, polimorfni oblik, mikrobiološku kakvoću. U zahtjevu kakvoće navedene su reference za metode ispitivanja u skladu s Ph. Eur., odnosno interne metode.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

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

Svi rezultati ispitivanja stabilnosti na dugoročnom i ubrzanom uvjetu uskladištenja ukazuju na veliku stabilnost rosuvastatinkalcija, uključujući polimorfnu formu. Na temelju priloženih rezultata prihvaćen je predloženi period retestiranja. Prihvaćen je i uvjet čuvanja u hladnjaku s obzirom na navedeno u Ph. Eur.

Perindopril-tert-butilamin je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, lako topljiv u vodi i alkoholu, umjereno topljiv u metilen kloridu.

Prašak je slabo higroskopan.

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar od dva proizvođača.

Proizvodni postupak sastoji se od 6 koraka, a svaki je korak odgovarajuće opisan.

Dostavljeni je zahtjev kakvoće u skladu s Ph. Eur. monografijom uz dodatno propisana ispitivanja.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize za po dvije serije djelatne tvari svakog proizvođača. Svi rezultati su unutar postavljenih granica zahtjeva kakvoće.

Podaci o primarnom spremniku za djelatnu tvar ocijenjeni su odgovarajućima.

Ispitivanje stabilnosti na dugoročnom, ubrzanom i međuu uvjetu uskladištenja u skladu je sa važećom ICH Q1A smjernicom. Svi rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu su sa propisanim granicama. Na temelju priloženih rezultata prihvaćen je predloženi period retestiranja uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C u originalnom spremniku.

Indapamid je bijeli do gotovo bijeli prašak, gotovo netopljiv u vodi, a topljiv u etanolu (96%).

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

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za indapamid je u skladu s Ph. Eur monografijom za tu tvar s dodatnim propisanim zahtjevima za ostatna otapala, sukladno važećoj Ovjernici, i dodatni zahtjev proizvođača lijeka za veličinu čestica. U zahtjevu kakvoće navedene su reference za metode ispitivanja prema Ph. Eur. i Ovjernici (ostatna otapala), dok je metoda za veličinu čestica interna metoda.

Dostavljeni opis analitičkih metoda ocijenjen je kao odgovarajući.

Dostavljeni su certifikati analize za tri serije 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 5 godina ukoliko se djelatna tvar čuva u propisanom spremniku.

### **II.3 Lijek**

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete su crvenkastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne, ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PIR1 na jednoj strani tablete, promjera oko 7,5 mm.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete su blijedoružičaste, okrugle, blago bikonveksne, s utisnutom oznakom PIR2 na jednoj strani tablete, promjera oko 10 mm.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete su svjetloružičaste, okrugle, blago bikonveksne, ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PIR3 na jednoj strani tablete, promjera oko 10 mm.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete su blijedo ružičastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne, ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PIR4 na jednoj strani tablete, promjera oko 10 mm.

Lijek Roxiper filmom obložene tablete razvijene su u 4 jačine odnosno fiksne kombinacije djelatnih tvari (10 mg/4 mg/1,25mg, 20 mg/4 mg/1,25mg, 10 mg/8 mg/2,5mg i 20 mg/8 mg/2,5mg) i odgovara izvornim lijekovima (Crestor/rosuvastatin i Bionoliprel/ perindopril-tert-butilamin, indapamid).

Kvalitativan sastav je gotovo isti za sve jačine lijeka, osim manjih razlika zbog korištenja različitih boja. Udio perindopril-tert-butilamina u sastavu tablete je u svim jačinama 2,6% osim u jačini 4 mg/1,25 mg/20 mg gdje je 1,3%. Udio indapamida je u svim jačinama 0,8% osim u jačini 4 mg/1,25 mg/10 mg gdje je 0,4%, a udio rosuvastatina je 6,7% u svim jačinama osim u jačini 8 mg/2,5 mg/10 mg gdje je 3,4%. Film ovojnica kojom se oblaže jezgra tablete nema utjecaja na profil oslobađanja kao niti na stabilnost lijeka i gotovo je ista za sve jačine, osim razlike u bojama koje se dodaju.

Proizvođač lijeka je razvio postupak prikladan za navedeni farmaceutski oblik koji je reproducibilan, a proizvedeni lijek ima željenu kakvoću i stabilnost.

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

Sve pomoćne tvari su Ph. Eur. kakvoće i dobro poznate u farmaceutskoj proizvodnji, odnosno za bojila se navodi da odgovaraju USP/NF odnosno Uredbi za bojila EU 231/2012. Dostavljeni podaci ocijenjeni su odgovarajućima.

Ispitivanja profila oslobađanja su provedena u odgovarajućim uvjetima. Dobiveni rezultati su potvrdili sličnost oslobađanja za sve tri djelatne tvari iz ispitivanog lijeka i pojedinog referentnog lijeka.

Budući da je formulacija jačine 4 mg/1.25 mg/10 mg proporcionalna s jačinom 8 mg/2,5 mg/20 mg (BE serija) te da su zadovoljeni uvjeti sukladno odgovarajućoj BE smjernici, za tu najmanju jačinu izostavljeno je *in vivo* ispitivanje bioekvivalencije te su sukladno navedenoj smjernici provedena *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatnih tvari.

Proizvodni postupak je detaljno opisan s navedenim procesnim kontrolama i priloženim dijagramom tijeka proizvodnje.

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.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je na po tri pilot serije svake jačine lijeka. . Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine. Lijek je potrebno čuvati u originalnom spremniku zaštićeno svjetlosti, bez posebnih temperaturnih uvjeta čuvanja.

### **III. NEKLINIČKI PODACI**

### III.1 Uvod

Roxiper sadrži rosuvastatin, perindopril i indapamid.

Neklinički podaci ocjenjeni su na temelju literaturnih podataka s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari pojedinačno te kombinacije perindopril/indapamid. Nova neklinička ispitivanja za predloženu kombinaciju nisu provedena za pojedine komponente lijeka Roxiper.

### III.2 Farmakologija

U nekliničkom izvješću su prikazani literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari u sastavu lijeka pojedinačno te kombinacije perindopril/indapamid. Ispitivanja lijeka na životinjama nisu provedena. Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na smjernicu Europske agencije za lijekove za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005) u kojoj je navedeno da 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. 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.

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

### III.3 Farmakokinetika

Neklinička dokumentacija sadrži literaturne podatke o farmakokinetičkim svojstvima, uz navod nekliničkog stručnjaka da nema literaturnih podataka koji bi ukazivali da su provedena nova neklinička ispitivanja za ovu kombinaciju.

Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005). Vezano uz navedeno, ne provođenje novih nekliničkih farmakokinetičkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom ocjenjeno je kao prihvatljivo.

### III.4 Toksikologija

U ekspertnom nekliničkom izvješću prikazani su literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* učinaka djelatnih tvari pojedinačno. U izvješću se navodi da nema literaturnih podataka koji bi ukazivali da su provedena nova toksikološka ispitivanja za ovu kombinaciju, što je prihvatljivo obzirom na vrstu zahtjeva.

#### Toksičnost pojedinačne doze

##### *Perindopril*



Kod oralne primjene letalne doze perindopрила bile su veće od 2500 mg/kg kod miševa, 3000 mg/kg kod štakora i 1000 mg/kg kod pasa.

#### *Indapamid*

Oralne primjene doza od 2000, 3000 i 14000 mg/kg nisu uzrokovale smrtnost kod pasa, miševa i štakora. LD50 doze kod intraperitonealne i intravenske primjene bile su u rasponu od 347 do 469 mg/kg i 272 do 611 mg/kg kod štakora, miševa i zamorčadi. LD50 doza kod intravenske primjene kod kunića bila je 337 mg/kg.

#### *Rosuvastatin*

Nije utvrđena. Kod oralne primjene doza od 1000-2000 mg/kg štakorima i psima nije zabilježena smrtnost ni hepatotoksičnost.

#### Toksičnost ponovljenih doza

##### *Perindopril*

Ispitivanja su provedena na štakorima, psima i majmunima. Neklinički ocjenitelj zaključuje da su životinje dobro podnosile perindopril i perindoprilat u provedenim dugotrajnim ispitivanjima kod primjene manjih doza. Primijenjene doze bile su 3 do 100 puta veće od maksimalne preporučene ljudske doze (16 mg; čovjek težine 50 kg).

##### *Indapamid*

Oralno primijenjen indapamid nije uzrokovao toksičnost kod štakora i pasa u dozama od 100 i 200 mg/kg/dan u periodu od 12 mjeseci (ove doze su 2500 i 5000 puta veće od ljudske terapijske doze). Primjena najviših doza uzrokovala je pojave bubrežnih i srčanih oštećenja kod pojedinih životinja. Nalaz se ne smatra klinički značajan za ljude.

##### *Rosuvastatin*

Općenito, u provedenim nekliničkim ispitivanjima zabilježeni su toksični učinci na jetri, žučnjaku, kornei, leći i rožnici, prednjem dijelu želuca, bubrežima i mišićima.

Učinci na jetri uključuju porast transaminaza u plazmi, hipertrofiju hepatocita i nekrozu stanica. Konzistentni su sa selektivnom distribucijom rosuvastatina u jetri i uglavnom reverzibilni. Promjene na žučnjaku i žučnim kanalima (edem sluznice, krvarenje i upalna infiltracija) vežu se uz put izlučivanja rosuvastatina. Učinci na očima zabilježeni su i kod drugih statina. Toksični učinak na prednji dio želuca zabilježen je samo kod štakora te se ne smatra od kliničkog značaja. Toksični učinak na bubrege i mišiće jačinom i niskom frekvencijom ukazuje da su individualne životinje osjetljivije od drugih.

U ispitivanju miopatije kod štakora nakon primjene vrlo visokih doza rosuvastatina zabilježene su promjene konzistentne sa promjenama zabilježenim nakon primjene drugih statina, uključujući različitu osjetljivost mišićnih vlakana (s najvećom osjetljivošću glikolitičkih vlakana (tip IIB) te najmanjom osjetljivošću oksidativnih vlakana (tip I). Nekrotične promjene uočene su prvo u mitohondrijima otprilike 10 dana nakon početka primjene. Razvoj miopatije preveniran je istovremenom primjenom mevalonata, produkta HMG-CoA reduktaze (inhibitorno djelovanje rosuvastatina na HMG-CoA reduktazu (Westwood FR, Scott RC, Marsden AM, Bigley A, Randall K. Rosuvastatin: characterization of induced myopathy in the rat. Toxicol Pathol 2008;36(2):345-52.).

Oštećena funkcija bubrega prije terapije rosuvastatinom znatno povećava rizik renalne toksičnosti (povećana koncentracija rosuvastatina u plazmi).

## Genotoksičnost

### *Perindopril*

Nije ustanovljena genotoksičnost/mutagenost perindoprila, perindoprilata i njihovih metabolita ispitivanih u Ames testu na različitim sojevima *Salmonella typhimurium* i *Saccharomyces cerevisiae* D4, kao ni aberacije kromosoma u ispitivanju provedenom na mikronukleusu koštane srži miševa i kulturi ljudskih limfocita.

In vivo ispitivanje mutagenog potencijala provedeno je na koštanoj srži miševa i kineskih hrčaka. Nije ustanovljena mutagenost.

### *Indapamid*

Indapamid nije bio mutagen u Ames testu na različitim sojevima *Salmonella typhimurium*, ni u ispitivanju provedenom na mikronukleusu koštane srži miševa. Neklinički ocjenitelj navodi da nije poznato da li je indapamid mutagen ili kancerogen za ljude.

### *Rosuvastatin*

U ekspertnom izvješću se navode TOXNET podaci iz 2009. prema kojima rosvastatin nije pokazao mutageni ni klastogeni potencijal u Ames testu na različitim sojevima *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli* sa ili bez metamoličke aktivacije. Nisu opažene aberacije kromosoma na stanicama pluća kineskog hrčka niti na koštanoj srži miševa.

## Kancerogenost

### *Perindopril*

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti (104 tjedna) provedenim na štakorima i miševima primjena perindoprila hranom u dozama do 20 puta većim (mg/kg) ili 2 do 4 puta većim (mg/m<sup>2</sup>) od maksimalne preporučene kliničke doze (16 mg/kg) nije uzrokovala kancerogenost. Veća učestalost nekih vrsta tumora u odnosu na kontrolnu grupu objašnjava se kao nalaz unutar očekivanog raspona za ove vrste životinja.

### *Indapamid*

U doživotnim ispitivanjima kancerogenosti oralno primijenjenog indapamida provedenom kod miševa i štakora u dozama do 100 mg/kg nije zamijećen kancerogeni učinak. U drugom ispitivanju u kojem su primijenjene doze indapamida 1250 puta veće od maksimalno preporučene doze za ljude, nije zamijećen kancerogeni učinak kod štakora. Kod mužjaka miševa je kod primjene najvećih doza zapažen porast hepatocelularnog karcinoma u odnosu na kontrolnu grupu. Autori su zaključili da se ovaj nalaz ne može povezati sa primjenom indapamida.

### *Rosuvastatin*

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti (104 tjedna) provedenim na štakorima kod primjene rosvastatina hranom u dozama od 2 do 80 mg/kg/dan zapažena je povećana incidencija stromalnih polipa maternice kod primjene najviše doze.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti (107 tjedna) provedenim na miševima primjena rosvastatina hranom u dozama od 10 do 200 mg/kg/dan uzrokovala je povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma/karcinoma kod primjene najviše doze doze.

## Reproduktivna i razvojna toksičnost

Obzirom da je ustanovljena embriofetalna i/ili razvojna toksičnost vezano uz sve tri djelatne tvari, primjena lijeka u trudnoći i tijekom dojenja je kontraindicirana.

### *Perindopril*

Reproduktivna toksičnost perindopрила ispitana je kod štakora i kunića. Kod mužjaka štakora je oralno primijenjena doza 10 mg/kg/dan kroz 80 dana, odnosno do uspješne oplodnje ženki. Kod ženki štakora je primijenjena ista doza 14 dana prije oplodnje, odnosno do ranog stadija gestacije. Nije zamijećen učinak primjene perindopрила na parenje i fertilitet.

Perindopril nije djelovao teratogeno primijenjen u dozama do 16 mg/kg/dan kod skotnih ženki štakora i u dozama do 5 mg/kg kod skotnih ženki kunića u fazi fetalne organogeneze. Kod grupe kod koje je primijenjena najviša doza od 16 mg/kg zapažena je odgođena osifikacija fetusa te manja težina i pokretljivost mladunčadi nakon okota. U svim grupama uočeni su poremećaji refleksa i lokomocije. Nije zapažen toksični učinak primjene svih doza perindopрила na fetuse i ženke kunića

Po terapijskom učinku perindopril se ubraja u skupinu ACH inhibitora. Općenito, primjena ACE inhibitora tijekom trudnoće se ne preporučuje u prvom tromjesečju, a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

#### *Indapamid*

Oralna primjena indapamida u dozama od 10, 100 i 1000 mg/kg kod štakora nije utjecala na reprodukciju. Kod primjene najviše doze opaženo je povećano uzimanje vode i stagnacija prirasta kod mužjaka koje se veže uz diuretski učinak indapamida .

Kod grupe kod koje je primijenjena najviša doza od 1000 mg/kg zapažena je odgođena osifikacija fetusa te manja težina mladunčadi nakon okota bez drugih simptoma koji bi upućivali na utjecaj lijeka na razvoj i reproduktivnu sposobnost prve generacije.

Obzirom da ispitivanja na trudnicama nisu provedena, a poznato je da diuretici prelaze placentarnu barijeru te obzirom da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu uvijek pokazatelj istih učinaka kod ljudi, indapamid ne bi trebalo primijeniti u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

#### *Rosuvastatin*

Nije bilo učinka na plodnost štakora kod kojih je oralno primijenjen rosuvastatin (mužjaci tijekom 64 dana i ženke 14 dana prije parenja do 7. dana gestacije) u dozama od 5 do 50 mg/kg/dan .

Kod pasa i majmuna primjena dnevnih doza rosuvastatina od 30 mg/kg u periodu od 30 dana, odnosno 6 mjeseci, uzrokovala je testikularna toksičnost .

Oralna primjena rosuvastatina ženkama štakora u dozama od 5, 15 i 50 mg/kg/dan (prije parenja do 7 dana nakon parenja) uzrokovala je smanjenje tjelesne težine ženskih fetusa te odgođenu osifikaciju kod primjene najviše doze. U drugom ispitivanju dnevna primjena rosuvastatina u dozi od 50 mg/kg gravidnim ženkama štakora (7 dan gestacije do 21 dan laktacije) uzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi.

Rosuvastatin primijenjen kod ženki kunića od 6 do 18-og dana gestacije u dozama od 0,3,1 i 3 mg/kg/dan (izloženost jednaka dnevnoj dozi za ljude od 40 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) uzrokovao je smanjenu fetalnu vijabilnost, a zabilježen je i mortalitet ženki.

Neklinička ispitivanja provedena kod štakora i kunića ukazuju da rosuvastatin prelazi placentarnu barijeru te da se izlučuje u mlijeko.

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

S obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje te se očekuje da će zamijeniti do sada korištene monokomponentne lijekove istih djelatnih tvari, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište povećati opseg korištenja perindopрила, indapamida i rosuvastatina, već

samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ove djelatne tvari, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljeni neklinički podaci smatraju se prihvatljivima.

## IV. KLINIČKI PODACI

### IV.1 Uvod

Lijek Roxiper registriran je u skladu s člankom 35. Zakona o lijekovima (76/13., 90/14. i 100/18.), kao nova kombinacija djelatnih tvari. Lijek Roxiper u jednoj tableti s trenutnim oslobađanjem sadrži tri poznate djelatne tvari različitih farmakoterapijskih skupina u četiri fiksne kombinacije jačina. Fiksna kombinacija perindopila i indapamida već je odobrena s indikacijom prve linije liječenja hipertenzije. Smisao dodavanja rosuvastatina ovoj kombinaciji obrazložen je time što istovremenim antihiperlipemičkim i antihipertenzivnim učincima doprinosi znatnijem smanjenju kardiovaskularnih rizika u bolesnika s oba komorbiditeta. Lijek je namijenjen za supstituciju u bolesnika koji su već stabilizirani na istim dozama rosuvastatina i fiksne kombinacije perindopila i indapamida, što je moguće s obzirom na jednak interval doziranja oba lijeka (jednom dnevno, po mogućnosti natašte).

Fiksne kombinacije zauzimaju znatan udio tržišta lijekova u području kardiovaskularne prevencije i liječenja, što je i u skladu s trendovima u terapijskim smjernicama. Značajan udio bolesnika s hipertenzijom ili višestrukim faktorima rizika za ozbiljne kardiovaskularne bolesti zahtjeva liječenje s više lijekova, a fiksne kombinacije takvih lijekova dokazano poboljšavaju suradljivost i ustrajnost u liječenju te stoga doprinose i većem uspjehu liječenja.

U svrhu dokaza terapijske ekvivalencije predmetnog lijeka i istovremeno primijenjenih referentnih lijekova dostavljeni su rezultati tri ispitivanja bioekvivalencije. Za četvrtu jačinu zatražen je *biowaiver*, u skladu sa Smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr). Rezultati ispitivanja sveukupno potvrđuju bioekvivalenciju s odgovarajućim originalnim (referentnim) lijekovima. Ovakav klinički pristup ocjenjuje se prihvatljivim.

### IV.2 Farmakokinetika

Dostavljena su izvješće o tri ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnih lijekova.

1. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Bionoliprel® 10 mg/2.5 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets* (proizvođača Servier (Ireland) Industries Ltd., Irska, EU) i referentnog lijeka *Crestor® 20 mg (rosuvastatin) film-coated tablets* (proizvođača AstraZeneca UK Ltd, UK i Cordem Pharma GmbH, Njemačka, EU) u zdravih ispitanika u uvjetima natašte.

2. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Bionoliprel® 10 mg/2.5 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets* (proizvođača Servier (Ireland) Industries Ltd., Irska, EU) i *Crestor® 10 mg (rosuvastatin) film-coated tablets* (proizvođača AstraZeneca UK Ltd, UK i Corden Pharma GmbH, Njemačka, EU) u zdravih ispitanika u uvjetima natašte.
3. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Bionoliprel® 5 mg/1.25 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets* (proizvođača Les Laboratoires Servier Industrie, Francuska, EU) i referentnog lijeka *Crestor® 20 mg (rosuvastatin) film-coated tablets* (proizvođača AstraZeneca UK Ltd, UK i Corden Pharma GmbH, Njemačka, EU) u zdravih ispitanika u uvjetima natašte.

Za jačinu lijeka 10 mg/4 mg/1, 25 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije uz obrazloženje da su zadovoljeni svi zahtjevi propisani Smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr).

- jednak kvalitativni i proporcionalan kvantitativni sastav jezgre tablete
- jednak proizvodni postupak i mjesto proizvodnje
- linearan odnos doze i ekspozicije (proporcionalna farmakokinetika) u rasponu doza
- sličnost profila oslobađanja djelatnih tvari u disolucijskim testovima, provedenim sukladno uvjetima propisanim Smjernicom

1. Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg i referentnih lijekova *Bionoliprel® 10 mg/2.5 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets* i *Crestor® 20 mg (rosuvastatin) film-coated tablets*

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovao je odgovarajući broj zdravih muških ispitanika u uvjetima natašte. Lijek su ispitanici primali u dva perioda, s propisanim *wash-out* periodom.

Primjena referentnog lijeka s različitim soli perindoprila (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-*tert*-butilamin) je odgovarajuće obrazložena i s farmakološkog aspekta prihvatljiva.

Uzorci krvi uzimani u svakom periodu doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatnih tvari perindopril, rosuvastatin i indapamid. U ispitivanju nije bilo odstupanja od protokola koja bi mogla utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda za određivanje koncentracije djelatnih tvari u uzorcima plazme ispitanika odgovarajuće je validirana. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu bile su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za perindopril, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	70,987 (28%)	60,531 (29%)	0.75 (0,33 - 1,00)
Referentni lijek	73,498 (28%)	61,016 (29%)	0.75 (0,5 - 1.67)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>96,81%</b> <b>(94,07-99,64%)</b>	<b>99,34%</b> <b>(93,88-99,64%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.		
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za indapamid, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	2147,62 (17%)	115,49 (18%)	1,67 (0,75-5,00)
Referentni lijek	2073,80 (19%)	111,02 (18%)	1,33 (0,75-5,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>103,93%</b> <b>(101,98-105,91%)</b>	<b>103,95%</b> <b>(101,98-105,91%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.		
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za rosuvastatin, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg/ml/h]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	124696.2 (63%)	13879,9 (102%)	4,5 (1,00-6,00)
Referentni lijek	114670,5 (50%)	12175,7 (60%)	4,5 (1,50-9,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>106,49%</b> <b>(100,36-112,99%)</b>	<b>105,46%</b> <b>(98,00-113,49%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.		
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		

\* In-transformirane vrijednosti

Statističkom obradom izračunati su omjer i 90% intervali pouzdanosti farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ispitivanog i referentnih lijekova. Dobiveni podaci pokazuju da se 90% intervali pouzdanosti u cijelosti nalaze unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije može zaključiti da su ispitivani i referentni lijekovi u dozi 8 mg/2.5 mg/20 mg bioekvivalentni u uvjetima natašte.

## 2. Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg te referentnih lijekova Bionoliprel® 10 mg/2.5 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets i Crestor® 10 mg (rosuvastatin) film-coated tablets

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je odgovarajući broj zdravih muških ispitanika u uvjetima natašte. Lijek su ispitanici primali u dva perioda, s propisanim *wash-out* periodom .

Primjena referentnog lijeka s različitim soli perindoprila (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-*tert*-butilamin) je odgovarajuće obrazložena i s farmakološkog aspekta prihvatljiva.

Broj i raspored uzimanja uzoraka za sve djelatne tvari odgovarajuće su odabrani u svrhu ispravne karakterizacije koncentracijskih krivulja i izračuna farmakokinetičkih parametara. U ispitivanju nije bilo odstupanja od protokola koja bi mogla utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda za određivanje koncentracije djelatnih tvari u uzorcima plazme ispitanika odgovarajuće je validirana. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu bile su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za perindopril, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	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	82,52 (34,5%)	83,31 (34,2%)	77,44 (32,2%)	0,5 (0,33-1,33)
Referentni lijek	86,41 (35,8%)	87,27 (35,7%)	77,05 (32,7%)	0,925 (0,5-1,67)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>95,55% (92,64-98,56%)</b>	95,55% (92,65-98,54%)	<b>99,94% (94,23-106,00%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za indapamid, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	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	1852,862 (17,9%)	1947,007 (15,5%)	101,441 (15,5%)	1,33 (0,75-5,00)
Referentni lijek	1757,047 (17,0%)	1845,312 (18,8%)	98,044 (21,0%)	1,67 (0,75-5,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>105,28% (103,17-107,43%)</b>	105,39% (103,08-107,75%)	<b>104,34% (100,03-108,84%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti



U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za rosuvastatin, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [pg/ml/h]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	53733,50 (57,0%)	58773,83 (59,1%)	5862,67 (63,8%)	4,50 (2,00-5,00)
Referentni lijek	56788,21 (58,4%)	60589,08 (57,5%)	6020,54 (62,3%)	4,50 (1,00-5,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>95,15% (89,93-100,68%)</b>	96,45% (91,25-101,95%)	<b>97,06% (90,86-103,68%)</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

Statističkom obradom izračunati su omjer i 90% intervali pouzdanosti farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ispitivanog i referentnih lijekova. Dobiveni podaci pokazuju da se 90% intervali pouzdanosti u cijelosti nalaze unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije može zaključiti da su ispitivani i referentni lijekovi u dozi 8 mg/2.5 mg/10 mg bioekvivalentni u uvjetima natašte.

### 3. Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg te referentnih lijekova *Bionoliprel® 5 mg/1.25 mg (perindopril arginine/indapamide) film-coated tablets* i *Crestor® 20 mg (rosuvastatin) film-coated tablets*

U *single-dose*, randomiziranom, križnom ispitivanju bioekvivalencije sudjelovalo je odgovarajući broj zdravih muških ispitanika u uvjetima natašte. Lijek su ispitanici primali u dva perioda, s propisanim *wash-out* periodom.

Primjena referentnog lijeka s različitim soli perindoprila (perindoprilarginin) u odnosu na ispitivani lijek (perindopril-*tert*-butilamin) je odgovarajuće obrazložena i s farmakološkog aspekta prihvatljiva.

Broj i raspored uzimanja uzoraka za sve djelatne tvari odgovarajuće su odabrani u svrhu ispravne karakterizacije koncentracijskih krivulja i izračuna farmakokinetičkih parametara. U ispitivanju nije bilo odstupanja od protokola koja bi mogla utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda za određivanje koncentracije djelatnih tvari u uzorcima plazme ispitanika odgovarajuće je validirana. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu bile su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za perindopril, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	41,23 (21%)	36,09 (25%)	0,50 (0,33-2,00)
<b>Referentni lijek</b>	42,11 (21%)	35,13 (26%)	0,75 (0,50-1,67)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>97,96%</b> <b>(95,49-100,49%)</b>	<b>103,02%</b> <b>(98,10-108,20%)</b>	
<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.		

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za indapamid, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	1202,17 (20%)	67,62 (16%)	1,33 (0,50-3,02)
<b>Referentni lijek</b>	1173,74 (19%)	63,03 (16%)	1,68 (0,2-6,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>102,26%</b> <b>(100,50-104,05%)</b>	<b>107,24%</b> <b>(104,47-110,09%)</b>	
<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.		

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za rosuvastatin, netransformirani podaci, aritmetička sredina (CV%),  $t_{max}$  medijan (raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg/ml/h]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	106903,82 (59%)	12177,78 (63%)	4,50 (0,50-5,50)
Referentni lijek	112915,88 (65%)	12906,97 (71%)	4,50 (1,00-5,50)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>96,69% (91,93-101,70%)</b>	<b>97,99% 91,80-104,60</b>	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.		
C <sub>max</sub>	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		

\* In-transformirane vrijednosti

Statističkom obradom izračunati su omjer i 90% intervali pouzdanosti farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ispitivanog i referentnih lijekova. Dobiveni podaci pokazuju da se 90% intervali pouzdanosti u cijelosti nalaze unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije može zaključiti da su ispitivani i referentni lijekovi u dozi 4 mg/1,25 mg/20 mg bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu usporedbe profila oslobađanja djelatnih tvari iz bio-serija ispitivanog i referentnih lijekova provedeni su i disolucijska ispitivanja u tri medija propisana smjernicom za bioekvivalenciju te u QC mediju.

Dodatno je provedeno ispitivanje farmakokinetičkih interakcija u odraslih zdravih ispitanika. Cilj ispitivanja bio je utvrditi postoje li klinički relevantne farmakokinetičke interakcije između rosuvastatina, perindoprila i indapamida.

Provedeno je standardno križno ispitivanje u dva perioda s dvije sekvence u kojem je primijenjena jedna doza ispitivanog i referentnog lijeka natašte. Ispitivanje je provedeno s dvije kohorte ispitanika koji su u 2 perioda ispitivanja uzeli po jednu dozu lijeka.

U ispitivanju je korištena najviša doza koja se postiže ispitivanom fiksnom kombinacijom, a uzet je u obzir i potencijal za interakciju aktivnog metabolita, perindoprilata. Dizajn ispitivanja ocjenjen je odgovarajućim.

Ispitivanjem je dokazano da između djelatnih tvari lijeka nema klinički relevantnih farmakokinetičkih interakcija.

### IV.3 Farmakodinamika

Klinička dokumentacija o farmakodinamici podupire sinergijski učinak perindoprila i indapamida u kontroli povišenog krvnog tlaka te klinički relevantni antihiperkolesterolemični učinak rosuvastatina. Dostavljena dokumentacija o farmakodinamici i njena kritička analiza od strane kliničkog stručnjaka ocjenjuju se odgovarajućima.

#### **IV.4 Klinička djelotvornost i sigurnost**

Kombinirana primjera ACE inhibitora, indapamida i statina u cilju smanjenja rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja potvrđena je velikim korpusom kliničkih dokaza. Potporni podaci potvrđuju da se ti zaključci mogu ekstrapolirati i na predmetnu kombinaciju perindopрила, indapamida i rosuvastatina. Preporuke relevantnih terapijskih smjernica i dostavljeni podaci o istovremenom propisivanju ovih lijekova podupiru utvrđenu kliničku praksu takvog liječenja.

Dokaz o opsežnoj istovremenoj primjeni kombinacije djelatnih tvari sadržanih u predmetnom lijeku u EU kliničkoj praksi i preporuke relevantnih terapijskih smjernica za liječenje kardiovaskularnih bolesti upućuju na pozitivan odnos koristi i rizika njene primjene.

S obzirom na to da će bolesnici kojima bude propisan ovaj lijek već biti stabilizirani na istovjetnom liječenju, njegovim uvođenjem ne očekuju se dodatne neželjene reakcije na liječenje. Različiti mehanizmi djelovanja svake komponente lijeka i izostanak relevantnih farmakokinetičkih interakcija osiguravaju izostanak eventualnog aditivnog nepoželjnog farmakološkog učinka lijeka.

S obzirom na to da je predmetni lijek u svim jačinama bioekvivalentan odgovarajućoj kombinaciji jedno-komponentnih lijekova, očekuje se i njegov jednak profil sigurnosti.

#### **IV.5 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.6 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 Roxiper.

### **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 tri „slične“ upute o lijeku za lijekove *Co-Prenessa tablets(perindopril/indapamide)*, *Maruxa 10 mg, 20 mg film-coated tablets* i *<Product name> 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg film-coated tablets (rosuvastatin)* te prihvaćene u EU.

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

Lijekovi Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete i Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene.

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 Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete, Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete i Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete 22. travnja 2020. godine.

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

<b>Regulatorni postupak</b>	<b>Izmjene u informacijama o lijeku</b>	<b>Datum početka postupka</b>	<b>Datum završetka postupka</b>	<b>Odobreno/odbijeno</b>
Prijenos odobrenja	SPC dio 7. PIL dio 6.	17.04.2020.	22.04.2020.	odobreno