



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Amlodipin/valsartan Pharma-Regist**

**5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg filmtabletta**

**(amlodipin-bezilát/valzartán)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist  
Gyógyszertörzskönyvezési, Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.**

**Kelt: 2020. március 10.**

## TARTALOM

|                                                                                                                                 |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>                                                                 | <b>3</b> |
| <b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>                                                                                             | <b>9</b> |
| I. Bevezetés .....                                                                                                              | 10       |
| II. Minőségi szempontok                                                                                                         |          |
| II.1 Bevezetés .....                                                                                                            | 11       |
| II.2 Hatóanyagok                                                                                                                |          |
| II.2.1 Amlodipin-bezilát .....                                                                                                  | 11       |
| II.2.2 Valsartán .....                                                                                                          | 12       |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                                                                  | 13       |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....                                                        | 14       |
| III. Nem-klinikai szempontok                                                                                                    |          |
| III.1 Bevezetés .....                                                                                                           | 15       |
| III.2 Farmakológia .....                                                                                                        |          |
| III.3 Farmakokinetika .....                                                                                                     |          |
| III.4 Toxikológia.....                                                                                                          |          |
| III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                                                                  |          |
| III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                              |          |
| IV. Klinikai szempontok                                                                                                         |          |
| IV.1 Bevezetés.....                                                                                                             |          |
| IV.2 Farmakokinetika.....                                                                                                       |          |
| IV.2.1 Irodalmi adatok.....                                                                                                     |          |
| IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat .....                                                                                       |          |
| IV.3 Farmakodinámia.....                                                                                                        |          |
| IV.4 Klinikai hatásosság.....                                                                                                   |          |
| IV.5 Klinikai biztonságosság.....                                                                                               |          |
| IV.6 Farmakovigilancia                                                                                                          |          |
| IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....                                                                         |          |
| IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....                                                                                              |          |
| IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....                                                                           |          |
| IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....                                                                                    |          |
| V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat                                                           |          |
| V.1 Összefoglalás .....                                                                                                         |          |
| V.2 Osztályozás .....                                                                                                           |          |
| V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....                                                              |          |
| <b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL-<br/>VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> |          |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 4 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Gyógyszertörzskönyvezési, Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.

A készítmény hatóanyagai az amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és a valsartán. Minden filmtabletta 5 mg illetve 10 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) és 320 mg valsartánt tartalmaz.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K25, nátrium-laurilszulfát, mannit és vízmentes kolloid szilícium-dioxid a tablettában és poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3000, talkum, sárga vas-oxid (E172); illetve csak az 5 mg/320 mg filmtabletta filmbevonatában vörös vas-oxid (E172).

Az 5 mg/320 mg filmtabletta: barna, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú filmtabletta (méretei: 16 mm × 8,5 mm, magassága: 5,5 mm – 7,5 mm). A 10 mg/320 mg filmtabletta: barnássárga, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú esetleg sötét pöttyös filmtabletta (méretei: 16 mm × 8,5 mm, magassága: 5,8 mm – 7,8 mm).

A filmtabletták OPA/Al/PVC//Al buborékcsomagolásban, dobozban kerülnek kereskedelmi forgalomba.

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletta (a továbbiakban: Amlodipin/valsartan Pharma-Regist) magas vérnyomás kezelésére használatos olyan betegek számára, akik amlodipint és valsartánt azonos dózisokban már szednek, a két gyógyszer külön-külön szedése helyett.

A készítmény mindkét hatóanyaga a magas vérnyomás csökkentésére szolgál.

- Az amlodipin a „kalciumcsatorna-blokkolók”-nak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Megakadályozza a kalcium bejutását az érfalba, ami meggátolja az erek összehúzódását.
- A valsartán az „angiotenzin II-receptor-antagonisták”-nak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az angiotenzin II a szervezetben termelődik, és érszűkítő hatása, ezáltal emeli a vérnyomást. A valsartán az angiotenzin II hatását gátolja.

Ez azt jelenti, hogy mindkét hatóanyag az erek összehúzódását gátolja. Ennek eredményeként az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás.

### Tudnivalók az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedése előtt

Ne szedje az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et

- aki allergiás az amlodipinre vagy bármilyen más kalciumcsatorna-blokkolóra. Ez viszketéssel, a bőr kivörösödésével vagy nehézlégzéssel társulhat;
- aki allergiás a valsartánra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Aki úgy gondolja, hogy allergiás lehet, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert;
- aki súlyos máj- vagy epebetegségben, pl. biliáris cirrózisban (az epeutak elzáródása vagy fertőződése miatt kialakuló májsugor), vagy kolesztázisban (az epe elfolyásának csökkenése vagy megszűnése) szenved;
- aki több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni ennek a gyógyszernek a szedését, lásd a Terhesség című részt);
- akinek nagyon alacsony a vérnyomása (hipotónia);
- akinek aortabillentyű szűkülete (aortasztenózis) vagy kardiogén sokkja van (egy olyan betegség, amikor a szív nem képes elegendő vérrel ellátni a szervezetet);
- aki szívrohamot követően szívelégtelenségben szenved;
- akinek magas a vércukorszintje és 2-es típusú cukorbetegségben (más néven nem-inzulin-függő diabétesz mellitusz) szenved vagy károsodott a veseműködése és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelést kap.

#### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- aki hányt vagy hasmenése volt,
- aki máj- vagy vesebetegségben szenved,
- aki veseátültetésen esett át, vagy veseartéria-szűkületben szenved,
- aki a mellékveséket érintő, „primer hiperaldoszteronizmusnak” nevezett betegségben szenved,
- akinek szívelégtelensége vagy szívrohama volt. A kezdő adagot illetően gondosan követni kell a kezelőorvos utasításait. A kezelőorvos ellenőrizheti még a veseműködést is,
- akinek kezelőorvosa elmondása szerint beszűkültek a szívbillentyűi (aorta vagy mitrális sztenózis), vagy a szívizom vastagsága kórosan megnövekedett (obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia),
- aki más gyógyszerek (köztük az angiotenzin-konvertáló enzimgátlók) szedése közben vizenyt észlelt, különösen, ha az az arcán és a torkában alakult ki. Akinek ilyen tünetei vannak, hagyja abba az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Soha többé nem szedhet Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et,
- aki Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved,
  - aliszkirén.

A kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti a beteg veseműködését, vérnyomását és az elektrolitszinteket (pl. kálium) a vérben.

#### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők számára nem ajánlott az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedése.

#### *Egyéb gyógyszerek és az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist*

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Lehet, hogy az orvosnak meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Néhány esetben előfordulhat, hogy abba kell hagyni az egyik gyógyszer szedését. Ez kiemelten vonatkozik az alább felsorolt gyógyszerekre:

- a vérnyomás csökkentésére használt egyéb gyógyszerek, ACE-gátlók vagy aliszkirén;
- vízhajtók (a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek);
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer);
- káliummegtakarító vízhajtók, káliumpótló készítmények, káliumtartalmú sópótlók és egyéb vegyületek, amelyek megemelhetik a vér káliumszintjét;
- a fájdalomcsillapító gyógyszerek bizonyos csoportjai, melyeket nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereknek (NSAID-ok) vagy szelektív ciklooxygenáz-2 gátlóknak (COX-2-gátlóknak) neveznek. A kezelőorvos a vesefunkció ellenőrzését is kérheti;
- görcsgátló szerek (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, foszfenitoin, primidon);
- orbáncfű;
- nitroglicerín és más nitrátok vagy egyéb, „értágítónak” nevezett gyógyszerek;
- HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. ketokonazol, itraconazol);
- a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antibiotikumok), mint például a rifampicin, eritromicin, klaritromicin, talitromicin;
- verapamil, diltiazem (szívgyógyszerek);
- szimvasztatin (egy, a magas koleszterinszint beállítására alkalmazott gyógyszer);
- dantrolén (a testhőmérséklet szabályozás súlyos zavara esetén alkalmazott infúzió);
- az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazott gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus).

#### *A Amlodipin/valsartan Pharma-Regist egyidejű bevétele étellel és itallal*

A Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et szedő emberek nem fogyaszthatnak grépfrútot és grépfrútlevet. Ennek az az oka, hogy a grépfrút és a grépfrútlé emelheti az amlodipin nevű hatóanyag vérszintjét, ami az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist vérnyomáscsökkentő hatásának kiszámíthatatlan növekedését okozhatja.

#### *Terhesség és szoptatás*

**Terhesség:** feltétlenül közölje orvosával, aki úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedését a tervezett terhesség előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában (első 3 hónap), és tilos 3 hónaposnál előrehaladottabb terhesség esetén szedni, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

**Szoptatás:** az amlodipin kis mennyiségben igazoltan átjut az anyatejbe. Közölje kezelőorvosával, aki gyermeket szoptat, vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-kezelés és a kezelőorvos egyéb kezelést választhat, amennyiben a beteg szoptatni szeretne, különösen, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

#### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

Ez a gyógyszer szédülést okozhat, ami befolyásolhatja a koncentrálókéességet. Ennek megfelelően, aki nem tudja biztosan, hogy ez a gyógyszer milyen hatással lesz rá, az vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és ne végezzen koncentrációt igénylő tevékenységeket.

### **Hogyan kell szedni az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et?**

A készítmény ajánlott adagja napi 1 filmtabletta. Ezt minden nap azonos időpontban ajánlott bevenni, egy pohár vízzel. Étkezés közben, illetve étkezéstől függetlenül is bevehető, de a beteg ne vegye be grépfrúttal vagy grépfrútlével.

A kezelésre adott válasz függvényében a kezelőorvos magasabb vagy alacsonyabb adag alkalmazását javasolhatja.

Nem szabad bevenni az előírtnál több filmtablettát.

*Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist alkalmazása idősebb betegeknél (65 éves és annál idősebb)*

Az adag emelésekor a kezelőorvosnak óvatosságra van szüksége.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et vett be?*

Aki az előírtnál több Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et vett be vagy más vette be a beteg filmtablettáit, haladéktalanul forduljon orvoshoz.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et?*

Aki elfelejtette bevenni ezt a gyógyszert, pótolja amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ha azonban már közel van a következő adag bevitelének időpontja, ne vegye be az elfelejtett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott filmtabletta pótlására.

*Abbahagyhatja-e a beteg idő előtt az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist szedését?*

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-kezelés leállítása súlyosbíthatja a betegséget. A beteg ne hagyja abba a gyógyszer szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja.

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek, és azonnali orvosi beavatkozást igényelhetnek. Kevés betegnél jelentkeztek ezek a súlyos mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet). Aki

a következőket tapasztalja, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát: allergiás reakció, mely kiütéssel, viszketéssel, az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanatával, légzési nehézséggel, alacsony vérnyomással (szédülés, gyengeség) jár.

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist egyéb lehetséges mellékhatásai:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): influenza; orrdugulás, torokfájás és nyelési nehézség; fejfájás; a kar, kézfej, láb, boka vagy lábfej duzzanata; fáradtság; gyengeség; az arcot érintő duzzanat (arcödéma); az arc és/vagy a nyak területét érintő bőrpír és melegség; laborvizsgálati eredmények eltérése (csökkent szérumszint); duzzanat (ödéma); ujjbenyomatot tartó duzzanat (ödéma).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): szájszárazság; szédülés; gyors szívverés; felálláskor jelentkező szédülés; köhögés; hasmenés; székrekedés; bőrkkiütés; bőrpír; ízületi duzzanat; hátfájás; ízületi fájdalom; étvágytalanság; laborvizsgálati eredmények eltérései (emelt szérumszint, lipidszint, és húgysavszint, csökkent szérumszint); koordinációs zavar; torokfájás és gégefájás; zsibbadás.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): szorongás; testszerte jelentkező kiütés; a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizeletürítés vagy sürgető vizelési kényszer; erekció kialakulásának vagy fenntartásának képtelensége; elnehezült végtagok; eszméletvesztés.

Akinél ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

Az önmagában alkalmazott amlodipin vagy valsartán mellett jelentett olyan mellékhatások, melyek egyikét sem észlelték az amlodipin és valsartán kombinációs kezelés esetén, vagy nagyobb gyakorisággal észlelték, mint az amlodipin és valsartán kombinációs kezelés esetén:

### *Amlodipin*

Aki a következő nagyon ritka, súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja a gyógyszer bevétele után, azonnal beszéljen kezelőorvosával:

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, mellkasi fájdalom, légszomj, légzési nehézség,
- a szemhéj, az arc vagy az ajkak duzzanata,
- a nyelv és a torok duzzanata, ami jelentős légzési nehézséget okoz,
- súlyos bőrreakciók, beleértve a súlyos bőrkkiütést, csalánkiütést, egész testre kiterjedő bőrpírt, súlyos viszketést, a bőr felhólyagosodását, hámlását, duzzanatát, nyálkahártya-gyulladást (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis) vagy egyéb allergiás reakciókat,
- szívinfarktus, szívritmuszavar,
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami rossz közérzettel társuló, erős hasi és hátfájalmat okoz.

A következő további mellékhatásokat jelentették. Akinek bármelyik problémát okoz, vagy egy hétnél tovább tart, keresse fel kezelőorvosát.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): szédülés, aluszékonyság, szívdobogásérzés, az arc kipirulása, bokaduzzanat (ödéma), hasi kellemetlen érzés, gyomortáji fájdalom, hányinger.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): hangulatváltozások, depresszió, álmatlanság, alvászavar, remegés, az ízérzés zavara, eszméletvesztés, érzékelési zavar, látászavarok, látáskárosodás, fülszengés, alacsony vérnyomás, nehézlégzés, tüsszögés/orrfolyás az orrnyálkahártya gyulladása miatt (rinitisz), emésztési zavarok, hányás, hajhullás, fokozott verejtékezés, viszketés, a bőr elszíneződése, kiütés, vizeletürítési zavarok, fokozott éjszakai vizeletürítési inger, gyakoribb vizeletürítés, az erekció fenntartásának képtelensége (impotencia), férfiaknál kellemetlen érzés az emlőkben vagy az emlők megnagyobbodása, fájdalom, rossz közérzet, izomfájdalom, izomgörcsök, testtömeg-gyarapodás illetve -csökkenés, fényérzékenységi reakciók, mellkasi fájdalom.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): zavartság.

Nagyon ritka (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): csökkent fehérvérsejtszám, csökkent vérlemezkesszám, ami szokatlan véraláfutásokat, vérzékenységet okozhat (vörösvértest-károsodás), emelkedett vércukorszint (hiperglikémia); inyduzzanat, a has felfúvódása (gasztritisz); megváltozott májműködés, májgyulladás (hepatitisz), sárgaság, májenzimszint-emelkedés, ami befolyásolhatja néhány orvosi vizsgálat eredményét pl. emelkedett bilirubinszint; fokozott izomfeszesség; érgyulladás, gyakran bőrkiütéssel, a kezek és a lábak bizsergése vagy zsibbadása az idegek károsodása miatt (perifériás neuropátia), csalánkiütés, magas vérnyomás.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): remegés, merev testtartás, maszkoszerű arc, lassú mozdulatok és csoszogó, kiegyensúlyozatlan járás.

#### *Valzartán*

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem állapítható meg): laborvizsgálati eredmények eltérései (csökkent hemoglobinszint és hematokritérték), a vörösvértestek számának csökkenése, magas káliumszint a vérben, rendellenes májfunkciós laboreredmények, csökkent veseműködés és veseelégtelenség, bíborvörös foltok, allergiás reakciók pl. szérumbetegség, a bőr felhólyagosodása (egy dermatitisz bullózának nevezett betegség tünete), emelkedett kreatininszint a vérben.

Aki ezek bármelyikét tapasztalja, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

### **Hogyan kell az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist-et tárolni?**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Gyermektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2019. május 29-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendeletben foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg filmtabletta és az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 10 mg/320 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Gyógyszertörzskönyvezési, Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.

A készítmény hatóanyagai az amlodipin-bezilát és a valsartán.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. EüM rendelet 7. § (7) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, hibrid beadvány) került kiadásra. A magyarországi referenciatermék (Exforge 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg filmtabletta) centrális eljárással került forgalomba. A referenciatermék Exforge filmtabletta 5 mg/320 mg-os és 10 mg/320 mg-os hatáserősségben nincs forgalomban az Európai Unióban. A beadvány jogalapja ezért hibrid. Az irodalmi összefoglalókat alátámasztandó, az Amlodipin/Valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtablettának monokomponenseket tartalmazó a referencia-gyógyszerekkel való bioegyenértékűségét az originátor monokomponensekkel végzett megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Ezek a készítmények az Istin<sup>®</sup> 10 mg tablettá (amlodipin-bezilát), Pfizer Limited, UK, melynek magyarországi megfelelője a Norvasc<sup>®</sup> 10 mg tablettá (Pfizer Kft.), valamint a Diovan<sup>®</sup> 320 mg filmtabletta (Novartis Pharmaceuticals UK Limited, valsartán) voltak.

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletta javallatai: szubsztitúciós terápiaként javasolt essentialis hypertonia kezelésére azonos dózisszinten, egyidejűleg adott amlodipinnel és valsartánnal már megfelelően beállított betegek számára.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények amlodipin-bezilátot és valsartánt tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési (hibrid) eljárásához kérelmet.

A referencia-készítmények az Exforge 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, valamint 10 mg/160 mg filmtabletták (Novartis) voltak. A referencia-gyógyszernek való kémiai-gyógyszerészeti megfelelést az elvégzett vizsgálatok igazolták.

### II.2 Hatóanyagok

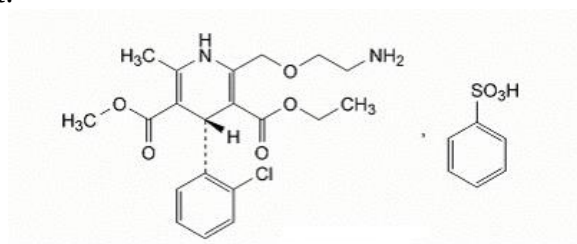
#### II.2.1 Amlodipin-bezilát

Az amlodipin-bezilát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfeleléségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): amlodipin-bezilát

Kémiai név: 3-etil-5-metil[(4RS)-2-[2-aminoetoxi]metil]-4-(2-klór  
fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboxilát]-  
benzolszulfonsav

Szerkezet:



és enantiomer.

Az amlodipin-bezilát fehér, vagy csaknem fehér por, vízben és izopropanolban kevésbé, etanolban mérsékelten, metanolban bőségesen oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag racém. A hatóanyag nem mutat polimorfíát.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó és a készítménygyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia- anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

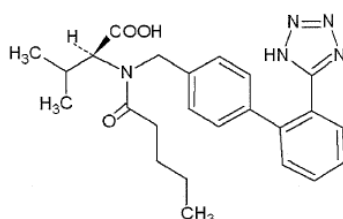
### II.2.2 Valzartán

A valzartán hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): valzartán

Kémiai név: (2S)-3-Metil-2-[pentanoil[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]amino]butánsav.

Szerkezet:



A valzartán fehér vagy csaknem fehér, nedvszívó por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, vízmentes etanolban bőségesen oldódik; diklórmétánban mérsékelten oldódik. A molekula 1 kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra, újravizsgálati időre és genotoxikus szennyezőkre vonatkozóan.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl részecskeméretre is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó és a készítménygyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmények külleme:

- 5 mg/320 mg filmtabletta: barna, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú.
- 10 mg/320mg filmtabletta: barnássárga, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú, esetleg sötét pöttyös filmtabletta.

Csomagolásuk: OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-készítményekhez alapvetően hasonló készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák: nátrium-laurilszulfát, vízmentes kolloid szilícium dioxid, povidon K25, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, mannit, mikrokristályos cellulóz.

Bevonat: vörös vas-oxid (E172) (csak az 5mg/320mg filmtablettában), sárga vas-oxid (E172), talkum, makrogol 3000, titán-dioxid (E171), poli(vinil-alkohol).

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmények mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia-készítménynek való *in vitro* megfelelést.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmények minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmények analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmények minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyagok minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmények stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A készítmények alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

Az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmények megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmények biztonságosságát és hatásosságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

Az amlodipin és a valsartán farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. A nem klinikai áttekintést szakképzett személy írta és az elfogadható. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### III.2 Farmakológia

Az amlodipin gátolja a kalciumionok membránon keresztül történő bejutását a szívmuszkulációba és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi.

A valsartán szájon át alkalmazva aktív, hatásos, specifikus angiotenzin II-receptor-antagonista. Szelektíven hat az AT1 altípusú receptorra, amely felelős az angiotenzin II ismert hatásaiért. Valsartán által kiváltott AT1-receptor-blokádát követően az angiotenzin II plazmaszintjének megnövekedése stimulálhatja a nem gátolt AT2 altípusú receptorokat, amely úgy tűnik, hogy ellensúlyozza az AT1 receptorok hatását. A valsartán nem rendelkezik parciális AT1-receptor-agonista hatással és sokkal (körülbelül 20 000-szer) nagyobb affinitással kötődik az AT1-receptorhoz, mint az AT2 receptorhoz.

#### III.3 Farmakokinetika

Az amlodipin és a valsartán farmakokinetikai jellemzői lineárisak.

Az amlodipin és valsartán p. o. történő együttes alkalmazását követően a valsartán plazma csúskoncentrációja előbb, az amlodipin plazma csúskoncentrációja később alakul ki. Az amlodipin/valsartán felszívódásának üteme és mértéke megfelel a külön tablettában adott valsartán és amlodipin biohasznosulásának.

##### *Amlodipin*

Felszívódás: az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás: az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

**Biotranszformáció:** az amlodipin nagymértékben metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

**Elimináció:** az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos. Az eredetileg bevitt amlodipin kisebb része, míg a metabolitok nagyobb része ürül a vizelettel.

#### *Valzartán*

**Felszívódás:** a táplálék csökkenti a valzartán expozíciót (AUC-mérés alapján) és körülbelül 50%-kal csökkenti a plazma csúcskoncentrációt ( $C_{max}$ ), annak ellenére, hogy az adagolás után bizonyos idővel a valzartán koncentrációja a plazmában azonos volt táplálékkal, illetve éhgyomorra történő bevétel esetén. Az AUC-érték ezen csökkenését azonban nem kísérte a terápiás hatás csökkenése, így a valzartán étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

**Eloszlás:** a valzartán nem oszlik meg nagymértékben a szövetekben. Nagymértékben kötődik a szérumfehérjékhez, elsősorban a szérumalbuminhoz.

**Biotranszformáció:** a valzartán nem alakul át nagymértékben, mivel a bevitt adagnak csak kisebb része nyerhető vissza metabolitok formájában. A hidroxí-metabolitot alacsony koncentrációban kimutatták a plazmában. Ez a metabolit farmakológiailag inaktív.

**Elimináció:** a valzartán multiexponenciális bomlási kinetikát mutat. Elsősorban a széklettel és a vizelettel ürül, főként változatlan formában.

### **III.4 Toxikológia**

Az állatkísérletekben megfigyelt mellékhatások közül az alábbiaknak lehet klinikai relevanciája:

Hím patkányokban a gyomor mirigyeinek gyulladásos jeleit figyelték meg a klinikumban általánosan alkalmazott adagok (160 mg valzartán, illetve 10 mg amlodipin) körülbelül 1,9 szeresének (valzartán), illetve 2,6 szorosának (amlodipin) megfelelő expozíció esetén. Magasabb expozíció esetén fekélyképződést és a gyomornyálkahártya erózióját figyelték meg hím és nőstény állatokban is. Hasonló elváltozásokat figyeltek meg a csak valzartánt kapó csoportban (a valzartán klinikumban alkalmazott 160 mg-os adagja esetén fellépő expozíció 8,5-11,0 szerese mellett).

A klinikumban általánosan alkalmazott adagok melletti expozíció 8-13 szorosa (valzartán), illetve 7-8 szorosa (amlodipin) esetén a renalis tubularis basophilia/hyalinisatio incidenciája és súlyossága fokozódott, tárgulatokat és cilindereket, valamint interstitialis lymphocytás gyulladást és az arteriolák media-hypertrophiáját figyelték meg. Hasonló elváltozásokat figyeltek meg a csak valzartánt kapó csoportban (a valzartán klinikumban alkalmazott 160 mg-os adagja esetén fellépő expozíció 8,5-11,0-szerese mellett).

Egy patkányokon végzett, az embryofoetalis fejlődést tanulmányozó vizsgálatban a klinikumban általánosan alkalmazott adagok melletti expozíció körülbelül 12 szerese

(valzartán), illetve 10 szerese (amlodipin) esetén tágult urethereket, szegycsontfejlődési rendellenességeket, és a mellső végtagok ujjperceinek csontosodási zavarait látták. Tágult urethereket figyeltek meg a csak valzartánt kapó csoportban is (a valzartán klinikumban alkalmazott 160 mg-os adagja esetén fellépő expozíció 12 szerese mellett). Ebben a vizsgálatban az anyai toxicitásra utaló jelek (a testtömeg mérsékelt mértékű csökkenése) csekélyek voltak. A fejlődési hatások szempontjából az AUC alapján számolt klinikai expozíció 3 szorosa (valzartán), illetve 4 szerese (amlodipin) volt az a szint, amely mellett még nem jelentkeztek megfigyelhető hatások.

Az egyes összetevők tekintetében nem észleltek mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékokat.

### *Amlodipin*

Reprodukciós toxicitás: patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/ttkg-ra vonatkoztatva.

Fertilitás károsodása: legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisú (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma follikulus stimuláló hormon és tesztoszteronszintje, valamint a spermiumok denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás: patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációknál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem. Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszóma-szinten nem mutattak.

### *Valzartán*

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkánynál az anyai toxikus dózis (600 mg/ttkg/nap), a terhesség utolsó napjaiban és a szoptatás alatt adva, csökkent túlélési arányt, kisebb testtömeg-gyarapodást és késleltetett fejlődést okozott az újszülötteknél (fülkagyló és hallójárat fejlődési zavara). A patkánynál alkalmazott dózis (600 mg/ttkg/nap) mg/m<sup>2</sup> alapon számítva megközelítőleg 18-szorosa a javasolt maximális humán dózisnak (a számításokat 320 mg/nap dózist és 60 kg-os beteget feltételezve végezték).

A nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban a nagy valzartán dózisok (200-600 mg/ttkg) patkányoknál a vörösvértest-paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését, illetve a vese hemodinamikájának (enyhén emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben, illetve renalis tubularis hyperplasia és basophilia a hí-meknél) változását okozták. Ez, a patkánynál alkalmazott dózis (200 600 mg/ttkg/nap)  $\text{mg/m}^2$  alapon számítva megközelítőleg 6- és 18-szorosa a javasolt maximális humán dózisnak (a számításokat 320 mg/nap dózist és 60 kg-os beteget feltételezve végezték).

A selyemmajmokban hasonló dózisoknál a változások hasonlóak, de súlyosabbak voltak, különösen a vese tekintetében, beleértve az emelkedett karbamidnitrogén- és kreatininszintet a vérben, ahol a változások nephropathiához vezettek.

A renalis juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját észlelték mindkét fajnál. Valamennyi változást a valzartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amely hosszabb ideig tartó hypotóniához vezet, különösen a selyemmajmokban. Embernél a terápiás dózisok esetében a renalis juxtaglomerularis sejtek hypertrophiájának egyáltalán nincs jelentősége.

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz részletes környezetterhelési kockázatbecslést, a kérelmező a hatóanyagok hatáserősségtől független fogyasztási adataival igazolta a környezeti expozíció jelentős mértékű növekedésének hiányát, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

### **III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása**

Hivatkozó, hibrid beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók az amlodipin és a valzartán farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Amlodipin/valzartán 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A kérelem az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist kereskedelmi nevű amlodipin/valsartán 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg filmtabletta kombinációjára vonatkozik, hibrid jogalap alatt. A benyújtott irodalmi adatokon túl, a kérelem alátámasztására a kérelmező az amlodipin/valsartan 10 mg/ 320 mg filmtabletta éhgyomri körülmények között végzett bioegyenértékűségi vizsgálatát benyújtotta, összehasonlítva az együtt adott, a monokomponenseket tartalmazó Istin 10 mg és Diovan 320 mg tablettákkal. Biowaivert 5 mg/320 mg hatáserősségre kérték. Az EU reprezentatív tagországaiból származó együtrendelési adatok is támogatták a kérelmet. A klinikai áttekintést szakképzett személy írta és az kielégítő.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

##### *Amlodipin*

Felszívódás: az amlodipin terápiás dózisainak orális adagolása után az amlodipin csúcskoncentrációját 6-12 órán belül éri el. Az abszolút biohasznosulást 64% és 80% között határozták meg. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az élelmiszerek bevétele.

Megoszlás: az eloszlás térfogata körülbelül 21 l / kg. Az amlodipinnel végzett in vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a vérben keringő gyógyszer körülbelül 97,5% -a kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció: az amlodipin nagymértékben (kb. 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

Elimináció: a plazmából történő amlodipin-elimináció kétfázisú, és a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Steady-state plazmaszinteket érhetünk el folyamatos adagolással 7-8 nap után. Az eredeti amlodipin tíz százaléka és az amlodipin-metabolitok 60%-a ürül a vizelettel.

##### *Valzartán*

Felszívódás: a valzartán orális beadását követően a valzartán csúcskoncentrációját 2-4 órán belül éri el. Az átlagos abszolút biohasznosulás 23%. Az étrend körülbelül 40% -kal és a csúcskoncentráció (C<sub>max</sub>) kb. 50% -kal csökkenti a valzartán-expozíciót (az AUC-vel mérve), bár kb. 8 órával az adagolás után a plazma valzartán koncentrációja hasonló táplált és éhgyomri állapotban is. Az AUC csökkentése azonban nem jár klinikailag jelentős terápiás hatással, ezért a valzartánt étellel vagy a nélkül is adhatjuk.

Eloszlás: a valzartán intravénás beadását követő egyensúlyi eloszlási térfogata kb. 17 liter, ami azt jelzi, hogy a valzartán nem penetrál jelentősen a szövetekbe. A valzartán erősen kötődik a szérumfehérjékhez (94-97%), elsősorban a szérum albuminhoz.

Biotranszformáció: A valzartán nem alakul át nagymértékben, mivel csak a beadott dózis körülbelül 20% -a metabolizálódik. A hidroximetabolit a plazmában csak alacsony koncentrációban (a valzartán AUC kevesebb mint 10% -a) van jelen. Ez a metabolit farmakológiailag inaktív.

Elimináció: a valzartán többexponenciális bomlási kinetikát mutat ( $t_{1/2\alpha} < 1$  óra és  $t_{1/2\beta}$  körülbelül 9 óra). A valzartán elsősorban a székletben (kb. 83%-a a dózisnak) és a vizeletben (kb. 13%-a a dózisnak) eliminálódik, főként változatlan formában. Intravénás beadás után a valzartán plazma clearance-e körülbelül 2 l/óra, és a vesén belüli clearance 0,62 l/óra (a teljes clearance kb. 30% -a). A valzartán felezési ideje 6 óra.

#### *Amlodipin/valsartan kombináció:*

Mind az amlodipin, mind a valzartán lineáris farmakokinetikát mutat. A farmakokinetikai kölcsönhatás valószínűtlen, mivel a hatóanyagok egyik farmakokinetikai folyamatban sem versenyeznek, és enzim-indukáló tulajdonságaik sincsenek. Bár az amlodipint a CYP3A4 metabolizálja, nincs hatással a valzartánra, amely csak alacsony százalékban metabolizálódik.

#### **IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat**

A vizsgálat célja az volt, hogy a tesztkészítmény amlodipin-bezilát/valsartan 10 mg/320 mg mg tableta („Teszt”) fix dózisú kombinációjának egy dózisú relatív biohasznosulását értékeljék a két egyidejűleg, egyszerre adagolt referencia-monoterápiával szemben, azaz az Istin® 10 mg-os tablettával (amlodipin-besilát) és a Diovan® 320 mg filmtablettával (valzartán) szemben (egyszerre beadva ebben a vizsgálatban: „Referencia”). Randomizált, kétirányú keresztkötéses vizsgálatot végeztek, éhgyomri körülmények között, egészséges férfi önkénteseken, hogy bizonyítsák a vizsgált fix kombinációs készítmény megfelelőségét arra a célra, hogy az amlodipin és a valzartán monoterápiában történő egyidejű adagolását helyettesítheti.

A valzartán és az amlodipin plazmamintákban történő meghatározását validált LC/MS/MS módszerrel végezték.

Az amlodipin és a valzartán az alábbi táblázatban látható farmakokinetikai paramétereinek értékét egyedi plazmakoncentráció – idő profilok alapján határozták meg modell-független megközelítés alkalmazásával.

Megtörtént a varianciaanalízis (ANOVA), majd a klasszikus (legrövidebb) 90%-os konfidenciaintervallum kiszámítása.

A bioegyenértékűséget tekintve arra a következtetésre jutottak, hogy mindkét hatóanyag bemutatott értékei a 80,00-125,00%-os konfidenciaintervallumon belül vannak.

Eredmények:

| Farmakokinetikai paraméter | Test/Referencia arány % | 90% Konfidencia-intervallum | CV % |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|------|
| <b>A m l o d i p i n</b>   |                         |                             |      |
| AUC <sub>0-72</sub>        | 101,95                  | 99,34 – 104,64              | 8,8  |
| C <sub>max</sub>           | 105,85                  | 102,43 – 109,39             | 11,2 |
| <b>V a l z a r t á n</b>   |                         |                             |      |
| AUC <sub>t</sub>           | 92,05                   | 84,39 – 99,88               | 28,0 |
| C <sub>max</sub>           | 98,39                   | 89.51% – 108.14%            | 32,6 |

### Értékelés

A megadott adatok igazolták az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 10 mg/320 mg filmtabletta bioegynértékűségét az együtt bevett Istin 10 mg és Diovan 320 mg filmtablettákkal.

### Biowaiver

Az alacsonyabb hatáserősség (5 mg/320 mg) teljesítette a bioegynértékűség vizsgálatára vonatkozó útmutató (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) minden követelményét. Az alacsonyabb hatáserősségre vonatkozó biowaiver garantált.

### Biztonságosság

Súlyos, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A két vizsgálati kar között lényeges különbség nem mutatkozott.

## IV.3 Farmakodinámia

### Amlodipin

Az amlodipin a dihidropiridin Ca<sup>++</sup>-csatorna blokkolókhöz tartozik. Az L-típusú (lassú) Ca<sup>++</sup>-csatornákon keresztül gátolja a kalcium beáramlását. Mivel a kalcium a simaizom összehúzódnak lényeges közvetítője, az amlodipin relaxálja az izmokat, különösen az ereket. Ezzel az értágító hatással az amlodipin csökkenti a perifériás érrendszer rezisztenciáját, így csökkenti a vérnyomást és a szív utóterhelését is. Az utóterhelés csökkentésével csökkenti a szív oxigénigényét is. Továbbá a szív koszorúér-arteriák dilatációja révén javítja a szív oxigénellátását. Ez a két utóbbi mechanizmus megelőzheti az anginas rohamokat a krónikus stabil angina, valamint a Prinzmetal-angina (koszorúérgörcs) esetében. Jelentős értágító hatása ellenére nem okoz erős reflex tachycardiát. Az amlodipin negatív inotróp hatása a szívre gyenge, mivel jó vazoszelektivitással rendelkezik a szív L-típusú csatornáit felett.

Hipertónia esetén a napi egyszeri adagolás klinikailag szignifikánsan csökkenti a vérnyomást fekvő és álló helyzetben is a 24 órás intervallumon belül. A hatás lassú fellépése miatt az akut hipotenzio nem jellemzője az amlodipin alkalmazásának. Anginában szenvedő betegeknek a napi egyszeri adagolás növeli a teljes aktivitási időt, és csökkenti mind az anginas rohamok előfordulási gyakoriságát, mind a glicerint-nitrat tabletták fogyasztásának szükségességét.

Nem járt semmilyen kedvezőtlen metabolikus hatással: nem befolyásolta a plazma lipidek, a vércukorszint és a szérum húgysav szintjét, és asztmás betegeknél is alkalmazható.

### *Valzartán*

A valzartán egy nem-peptid, orálisan aktív és specifikus angiotensin II (AII) antagonistá vagy angiotensin receptor blokkoló (ARB). Szelektíven és leküzdhetetlenül gátolja az AII aktivitását az AII típusú (AT1) receptor altípusban, amely felelős az AII ismert hatásainak többségéért. Ez blokkolja az AII vazokonstriktor és aldosteron-szekretáló hatását azáltal, hogy szelektíven blokkolja az AII AT1 receptorhoz való kötődését számos szövetben, mint pl. a vaszkuláris simaizomban és a mellékvesében. Ennek hatása független az AII szintézis útjától. Az AII receptor blokkolása gátolja az AII reninszekrécióra gyakorolt negatív visszacsatolását, de a létrejövő plazma renin-aktivitás (PRA) és az AII keringési szintek nem gátolják a valzartán vérnyomásra gyakorolt hatását. Mivel a valzartán nem gátolja az ACE-t (kinináz II), ez nem befolyásolja a bradikininre adott választ. Hogy ez a különbség klinikai jelentőséggel bír-e, még nem ismert. Még magas koncentrációban sem kötődik vagy blokkol a valzartán más hormonreceptorokat vagy ioncsatornákat, amelyekről ismert, hogy fontosak a szív-érrendszeri szabályozásban.

### *Amlodipin/valzartán kombináció*

Az amlodipin és a valzartán kombinációjának létjogosultsága a vérnyomáscsökkentő mechanizmusuk szinergikus hatásán alapul. Az amlodipin és a valzartán a két leggyakrabban előforduló vérnyomáscsökkentő gyógyszer. Hatékonyságukat a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentésében és a szív- és érrendszeri események előfordulásának csökkentésében számos randomizált vizsgálatban igazolták. Napjainkban bőséges bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a dihidropiridin  $Ca^{++}$ -csatorna-blokkolók és ARB-k pozitív hatással vannak a hypertóniás betegek szív- és érrendszeri, cerebrovaszkuláris és vese állapotára. Ez különösen igaz a magas kockázattal járó betegek esetében, akiknek többszörös cardiovascularis rizikófaktor van, pl. szubklinikus célszervi károsodás vagy kialakult kardiovaszkuláris, illetve vesebetegség. Az amlodipin és a valzartán a nagyszámú hipertóniás morbiditási-mortalitási vizsgálatban részt vevő gyógyszeres kezelések részét képezte, és a  $Ca^{++}$ -csatorna-blokkolók és az ARB-k jó hatását számos különböző, a magas vérnyomással kapcsolatos klinikai vizsgálat igazolta. Mind az amlodipin, mind a valzartán kedvező hatással van a szív- és érrendszeri morbiditásra és mortalitásra, valamint a vesefunkcióra gyakorolt hatásuk is jótékony.

## **IV.4 Klinikai hatásosság**

Az amlodipin és a valzartán kombinációjának hatásosságát már bizonyították az innovátor termékek klinikai fejlesztési programja során.

A kérelmező az Európai Unió reprezentatív országaiból származó együttrendelési adatokat benyújtotta. Ezek kismértékű, de fokozatosan növekvő arányban mutatják az 5 mg és 10 mg amlodipin együttes felírását 320 mg valzartánnal. Nem meglepő, hogy a százalékos értékek magasabbak a valzartán teljes számát tekintve, mivel a 320 mg valzartán és az amlodipin kombinációja klinikailag relevánsabbnak tűnik, mint a 320 mg valzartán azonnali adása azoknak a betegeknek, akik nem reagálnak jól 5 mg vagy 10 mg amlodipinre monoterápiában. Mindazonáltal az adatok nem elhanyagolhatók, ezért támogatják a vérnyomáscsökkentő kezelésben az egyszerű kombinációs tabletták alkalmazását.

## IV.5 Klinikai biztonságosság

Mind az amlodipin, mind a valsartán klinikai biztonságossága jól ismert. Új adatok benyújtására nem volt szükség.

## IV.6 Farmakovigilancia

### IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

### IV.6.2 Kockázatkezelési terv

| A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fontos azonosított kockázatok                 | <ul style="list-style-type: none"><li>– Vesekárosodás (legfőképpen veseartéria szűkületben, fennálló vesekárosodás esetén, szívelégtelenség esetén, lezajlott myocardiális infarctus után, a RAAS kettős blokádjá esetén).</li><li>– Túlérzékenységi reakciók, pl. angioedema.</li><li>– Szív-érrendszeri szövődmények és halálozás – pangásos szívelégtelenségtől szenvedő betegeknél.</li><li>– Foetotoxicitás (a terhesség 2-3. trimeszterében).</li><li>– Hyperkalaemia.</li><li>– Hypotonia.</li><li>– Gyógyszerkölcsönhatások (pl. aliszkirennel, CYP3A4 gátlókkal, lítiummal és grapefruitlével).</li></ul> |
| Hiányzó információ                            | <ul style="list-style-type: none"><li>– Biztonságossága a közelmúltban veseátültetéssel kezelt betegeknél.</li><li>– Alkalmazás hypertóniás krízisben.</li><li>– Alkalmazás terhesség, szoptatás időszakában, termékenységet befolyásoló hatása.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

*Farmakovigilancia terv:* rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia-adatok gyűjtésére.

*Kockázatcsökkentő intézkedések:* rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

#### ***IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések***

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

#### **IV.7 A Klinikai szempontok megbeszélése**

A beadvány megfelelő klinikai összefoglalót tartalmaz. Továbbá, az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 10 mg/320 mg filmtabletta és a hatóanyagokat egyenként tartalmazó, de együtt alkalmazott Istin 10 mg, valamint a Diovan 320 mg filmtabletta közötti bioegyenértékűség bizonyítását. Az 5 mg/320 mg Amlodipin/valsartan Pharma-Regist filmtabletta esetében a biowaiver garantált.

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató összhangban van a Norvasc 10 mg (az Istin 10 mg tablettá magyarországi megfelelője) és a Diovan 320 mg filmtabletta kísérőirataival.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

## **V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT**

### **V.1 Összefoglalás**

A beadvány az amlodipin-bezilát és a valsartán 5 mg/320 mg és 10 mg/320 mg fix kombinációkat tartalmazó készítménye.

A kért javallat: szubsztitúciós terápiaként javasolt essentialis hypertonia kezelésére azonos dózisszinten, egyidejűleg adott amlodipinnel és valsartánnal már megfelelően beállított betegek számára.

A beadvány jogalapja hibrid, a hivatkozott referencia-gyógyszernek (Exforge filmtabletta) csak eltérő: 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg és 10 mg/160 mg hatáserősségei kerültek forgalomba. Ezért a kémiai-gyógyszerészeti összehasonlítás és részletes irodalmi összefoglalók mellett a kérelmező az Amlodipin/valsartan Pharma-Regist 10 mg/320 mg filmtablettának monokomponenseket tartalmazó, együttesen alkalmazott referencia-gyógyszerekkel való bioegyenértékűségét igazolta s bizonyította, hogy a kisebb, 5 mg/320 mg hatáserősségre a biowaiver megadható. A monokomponensű készítmények az Istin<sup>®</sup> 10 mg tableta (amlodipin-bezilát), Pfizer Limited, UK, melynek magyarországi megfelelője a Norvasc<sup>®</sup> 10 mg tableta (Pfizer Kft.), valamint a Diovan<sup>®</sup> 320 mg filmtabletta (Novartis Pharmaceuticals UK Limited, valsartán) voltak.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az amlodipinre, valsartánra és együttes alkalmazásukra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **V.2 Osztályozás**

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

### **V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.



## VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

| Tárgy                                                                                      | Iktatószám       | A termékinformációt érinti: | Az eljárás megkezdésének kelte | Az eljárás befejezésének kelte | Engedélyezve vagy elutasítva | Értékelő jelentés csatolva: |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| IB A forgalomba hozatali engedély jogosultjának változása: Krka d.d. Novo mesto, Szlovénia | OGYÉI/36356/2019 | igen                        | 2019. 06. 12.                  | 2019. 10. 02.                  | engedélyezve                 | nem                         |
| IB A.2.b. A készítmény nevének változása: Wamlox 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg filmtabletta    | OGYÉI/44941/2019 | igen                        | 2019. 07. 30.                  | 2019. 10. 02.                  | engedélyezve                 | nem                         |
|                                                                                            |                  |                             |                                |                                |                              |                             |
|                                                                                            |                  |                             |                                |                                |                              |                             |