



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
(Amlodipinum, Valsartanum)

12-0006, 12-0007, 12-0008

Reģistrācijas apliecības turētājs:

SIA "Briz", Latvija

PAR sagatavošanas datums: 2012. gada janvāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums fiksētai kombinācijai. Dir.2001/83/EK 10 b pants.
Zāļu nosaukums	Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
Aktīvā viela	Amlodipinum, Valsartanum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes, 5/80, 5/160 un 10/160 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	angiotenzīna II antagonists un kalcija kanālu blokators
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C09DB01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA „Briz”, Latvija Rasas 5, Rīga, LV-1057
Reģistrācijas numurs	12-0006, 12-0007, 12-0008
Procedūra pabeigta	13.01.2012.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas SIA „Briz”, Latvija zālēm Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes, Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes un Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības ir derīgas no 13.01.2012. līdz 12.01.2017. gadam.

Plusval apvalkotās tabletes visi stiprumi ir recepšu zāles.

Plusval apvalkotās tabletes paredzētas aizstājterapijai, ārstējot esenciālu hipertensiju pacientiem, kam jau nodrošināta pietiekama stāvokļa kontrole, vienlaikus lietojot tāda paša lieluma amlodipīna un valsartāna devas.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

Zāļu Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes, Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes un Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 b pants - *iesniegums fiksētai kombinācijai*. Šajā nacionālajā reģistrācijas procedūrā pierādīta pieteicēja zāļu Valsartan 160 mg/ Amlodipine besylate 10 mg bioekvivalence ar zālēs ietilpstošo atsevišķo sastāvdaļu atsauces produktiem Diovan 160 mg apvalkotās tabletes (*Valsartanum*, Novartis Pharma GmbH, Vācija) un Norvasc 10 mg tablets (*Amlodipine besylate*, Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburga), kas tika lietotas atsevišķi un kurām reģistrācijas apliecības izsniegtas atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Ievads

Viena Plusval 5 mg/80 mg apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 80 mg valsartāna. Pārējie stiprumi attiecīgi 5 mg un 160 mg, 10 mg un 160 mg.

Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes ir brūngani dzeltenas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām un iespējamiem tumšiem plankumiem.

Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes ir brūngani dzeltenas, ovālas abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespējamiem tumšiem plankumiem.

Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes ir brūngani dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

Plusval apvalkotās tabletes ir pieejamas OPA/Al/PVH folijas un Al folijas blisteriekavojumā kastītē pa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vai 100 tabletēm. Zāļu sastāvā ietilpst sekojošas palīgvielas:

tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, mannīts, magnija stearāts, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija laurilsulfāts.

tabletes apvalks: daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3000, talka, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. Zāļu valsts aģentūrā ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Zāļu sastāvā ietilpst divas aktīvās vielas – amlodipīna besilāts un valsartāns.

Amlodipīna besilāts (*Amlodipine besilate* – SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Amlodipīna kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC nomenklatūra): 3-Ethyl-5-methyl-2-(2-aminoetoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate

CAS No: 111470-99-6

Molekulārā formula: C₂₀H₂₅ClN₂O₅ x C₆H₆O₃S

Mol.masa: 567,06 g/mol

Apraksts: Balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, labi šķīst metilspirtā, vāji šķīst ūdenī, etilspirtā.

Aktīvo vielu ražo divas farmaceitiskās firmas. Vienam aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts (CEP – Certificate of

suitability). Otrs aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (EDMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidenciālam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti, un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā.

Aktīvās vielas ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas specifika un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Pamatojoties uz iesniegtajiem aktīvās vielas stabilitātes pētījumu datiem, noteiktais atkārtotas pārbaudes termiņš vienam ražotājam ir 3 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C”, otram ražotājam, pamatojoties uz iesniegtajiem stabilitātes pētījumu datiem un CEP, ir akceptējams atkārtotas pārbaudes laiks – 60 mēneši, uzglabājot oriģinālā iepakojumā.

Valsartāns (*Valsartan* – SNN) ir zināma aktīva viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Valsartāna kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC nomenklatūra): (2S)-3-methyl-2-[N-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl)methyl}pentanamido)]butanoic acid

CAS No: 137862-53-4

Molekulārā formula: C₂₄H₂₉N₅O₃

Mol.masa: 435,5 g/mol

Apraksts: Balts vai gandrīz balts pulveris, ļoti labi šķīst metilspirtā, vāji šķīst etilacetātā, hloroformā, praktiski nešķīst ūdenī.

Aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (EDMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlietas procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidenciālam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti, un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama, lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā.

Aktīvās vielas ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas specifika un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Pamatojoties uz iesniegtajiem aktīvās vielas stabilitātes pētījumu datiem, noteiktais

atkārtotas pārbaudes termiņš ir 36 mēneši, bez īpašiem uzglabāšanas nosacījumiem.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma apvalkotās tabletes, un to izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un plaši lietotas zāļu ražošanā, to kvalitāte tiek pārbaudīta, lietojot Eiropas farmakopejā aprakstītās metodes. Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas galaprodukta ražošanā lietotas netiek. Izmantotais magnija stearāts ir augu izcelsmes produkts, ko apliecina ražotājfirmas iesniegtā deklarācija. Tādēļ TSE pārnesšanas risks ir izslēgts.

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai. Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 2 gadi, ar nosacījumu „Uzgalabāt temperatūrā līdz 30°C”.

Secinājumi

Plusval apvalkotās tabletes ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošās Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu aktīvo vielu amlodipīna un valsartāna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni papildus neklīniskie pētījumi netika veikti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Valsartāna un amlodipīna monokomponentu kombinācijas lietošanas plašā klīniska pieredze un iesniegtās neklīniskās dokumentācijas analīze ļauj uzskatīt to par fiksētu kombināciju. Neklīniskajā un klīniskajā dokumentācijas daļā atrodams plašs literatūras apskats.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā tiek analizētas aktīvo vielu amlodipīna un valsartāna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos pierādīta amlodipīna un valsartāna lietošanas drošība. Ņemot vērā pieredzi par zāļu aktīvo vielu gan monoterapijā, gan lietošanu kombinācijā, jauni / papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami saskaņā ar fiksētu kombināciju izstrādes vadlīniju (*Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products CHMP/EWP/240/95 Rev.1*).

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 73 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1989. līdz 2010. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Zāles Plusval apvalkotās tabletes ir paredzētas citu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo amlodipīna un valsartāna apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Amlodipīna un valsartāna monoterapijas indikācijas labi zināmas un to darbības komplementārās īpašības labi pamato šo preparātu kombinācijas lietošanu klīnikā. Zāļu vienlaicīgas ordinācijas dati pierāda amlodipīna un valsartāna kombinācijas lietošanu praksē.

Saskaņā ar spēkā esošo vadlīniju fiksētas kombinācijas zālēm *Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products CHMP/EWP/240/95 Rev 1* kombinētajām zālēm, kuras satur zināmas aktīvās vielas un ir paredzētas aizvietojošai terapijai, t.i., pacientiem, kuriem iepriekš ir nodrošināta pietiekama stāvokļa kontrole, vienlaikus lietojot tādu pašu aktīvo vielu saturošas monopreparātus, bioekvivalence ir jāpierāda ar references monopreparātiem un tirdzniecībai paredzēto fiksēto kombināciju.

Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas amlodipīna un valsartāna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 223 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1986.gada līdz 2010.gadam.

Klīniskā efektivitāte

Abu sastāvdaļu valsartāna un amlodipīna klīniskā efektivitāte ir pētīta un pierādīta katras sastāvdaļas klīniskās attīstības laikā un labi zināma. Valsartāns un amlodipīns ir plaši lietoti jau vairāk kā 10 gadus un ir reģistrēti visās Eiropas valstīs.

Amlodipīns ir kalcija antagonists un inhibē kalcija jonu iekļūvi sirds un asinsvadu gludajā muskulatūrā. Antihipertensīvās darbības mehānisma pamatā ir tieša atslābinoša iedarbība uz asinsvadu gludo muskulatūru. Amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi samazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Šāda sirds atslogošana samazina miokarda enerģijas patēriņu un nepieciešamību pēc skābekļa. Iespējams, ka amlodipīns paplašina galveno koronāro artēriju un arteriolu, kas pacientiem ar Prinmetāla stenokardijas lēkmēm uzlabo miokarda apgādi ar skābekli. Pacientiem ar hipertensiju lietošana vienu reizi dienā uz 24 stundām nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos (gan guļus, gan stāvus).

Pēc perorālas lietošanas valsartāns ir aktīvs, spēcīgs specifisks angiotenzīna II (Ang II) receptoru antagonists. Tas selektīvi iedarbojas uz AT₁ apakštipa receptoriem, kas nodrošina zināmos angiotenzīna II iedarbības veidus. Pēc valsartāna izraisītās AT₁ receptoru blokādes paaugstinātā angiotenzīna II koncentrācija plazmā var stimulēt nebloķētos AT₂ receptorus, kas līdzsvaro AT₁ receptoru iedarbību.

Plusval ieteicamā deva ir viena tablete dienā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes, uzdzērot nedaudz ūdens. Pirms fiksētas devas kombinācijas uzsākšanas ieteicama individuāla devas titrēšana ar atsevišķi ar amlodipīnu un valsartānu. Plusval nav ieteicams lietošanai pacientiem līdz 18 gadu vecumam. Plašāka informācija par abu sastāvdaļu klīnisko efektivitāti ir sniegta zāļu aprakstā.

Klīniskais drošums

Abu sastāvdaļu valsartāna un amlodipīna klīniskais drošums ir pētīts katras sastāvdaļas klīniskās attīstības laikā un labi zināms. Bez tam, kombinācijas drošumu apstiprina 9 jauni publicēti klīniskie pētījumi. Tika veikts bioekvivalences pētījums, lai varētu novērtēt fiksētās kombinācijas (testa zāles) Valsartan 160 mg/ Amlodipine besylate 10 mg apvalkotās tabletes biopieejamību salīdzinot ar 2 atsevišķu aktīvo vielu zāļu formulējumu vienlaicīgu lietošanu (2 references zāles) – Diovan 160 mg apvalkotās tabletes (*Valsartanum*, Novartis Pharma GmbH, Vācija) un Norvasc 10 mg (*Amlodipine besylate*, Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburga). Visos pētījumos kombinācijas drošuma profils bija pieļaujamās robežās, netika novērota blakusparādību skaita palielināšanās.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Amlodipīna un valsartāna kā aktīvo vielu kombinācijai ir ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tās drošības profilu var uzskatīt par labi zināmu, un nav identificēti jauni produktam specifiski farmakovigilances aspekti, kuri nebūtu atspoguļoti apstiprinātajā zāļu aprakstā. Papildus riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami.

Iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

Farmakokinētika

Amlodipīnam un valsartānam piemīt lineāra farmakokinētika.

Amlodipīns

Pēc perorālas terapeitisko devu lietošanas amlodipīns lēni absorbējas no kuņģa – zarnu trakta. Neizmainītas vielas absolūtā biopieejamība ir 64 – 80%. Augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 – 12 stundas pēc lietošanas. Līdz 97,5% amlodipīna saistās ar plazmas proteīniem.

Plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 35 – 50 stundas. Vielas līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 7 – 8 dienas ilgas nepārtrauktas lietošanas. Amlodipīns plaši metabolizējas par neaktīviem metabolītiem. Aptuveni 60% lietotās devas izdalās urīnā un aptuveni 10% no šī daudzuma ir neizmainīta amlodipīna formā. Gados vecāku pacientu organismā amlodipīna klīrensam ir raksturīga tendence kļūt lēnākam, kā rezultātā palielinās “laukums zem līknes” jeb AUC un pagarinās eliminācijas pusperiods.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem amlodipīns plaši metabolizējas par neaktīviem metabolītiem. 10% pamatsavienojuma neizmainītā veidā izdalās urīnā. Korelācija starp amlodipīna koncentrācijas izmaiņām un nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi nepastāv. Tādēļ ieteicams lietot parastās devas. Amlodipīns nav dializējams.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem amlodipīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks.

Valsartāns

Perorāli ieņemot tikai valsartānu, valsartāna augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 - 4 stundu laikā. Vidējā absolūtā biopieejamība ir 23%. Valsartānam raksturīga multieksponenciāla noārdīšanās kinētika.

Valsartāns ievērojami saistās ar seruma proteīniem (94 – 97%), galvenokārt seruma albumīniem. Valsartānam nav raksturīga ievērojama biotransformācija (metabolītu veidā izdalās aptuveni 20% devas). Valsartāns eliminējas galvenokārt kopā ar izkārnījumiem un nedaudz ar urīnu, pamatā neizmainītā veidā. Valsartāna eliminācijas pusperiods ir 6 stundas.

Izmaiņām valsartāna farmakokinētikā gados vecākiem pacientiem nav būtiskas klīniskas nozīmes.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem valsartāns jālieto piesardzīgi.

Valsartāns ievērojami saistās ar plazmas proteīniem un iespēja to izvadīt ar dialīzes palīdzību ir maz ticama.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis bioekvivalences pētījumu, kurā ir salīdzinātas testa zāles Valsartan 160 mg/ Amlodipine besylate 10 mg farmakokinētiskās īpašības ar atsauces zāļu Diovan 160 mg apvalkotās tabletes (*Valsartanum*, Novartis Pharma GmbH, Vācija) un Norvasc 10 mg tablets (*Amlodipine besylate*, Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburga) farmakokinētiskajām īpašībām.

Bioekvivalences pētījums (BE)

Salīdzinošs šķīšanas tests veikts ar sekojošu fiksētas kombinācijas devām – Valsartan/Amlodipine besylate 80 mg/ 5 mg, 160 mg/5 mg apvalkotās tabletes, gan arī testa un references zālēm. Fiksēto zāļu kombināciju komponentu kvalitatīvais sastāvs ir indentisks. Tests atbilst *EMEA Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence (14 December 2000)* prasībām. Rezultāti apstiprina zāļu salīdzināmību.

BE pētījuma mērķis ir novērtēt fiksētās kombinācijas (testa zāles) Valsartan 160 mg/ Amlodipine besylate 10 mg apvalkotās tabletes biopieejamību salīdzinot ar 2 atsevišķu aktīvo vielu zāļu formulējumu vienlaicīgu lietošanu (2 references zāles) – Diovan 160 mg apvalkotās tabletes (*Valsartanum*, Novartis Pharma GmbH, Vācija) un Norvasc 10 mg (*Amlodipine besylate*, Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburga). Pētījumā tika iekļautas 36 personas, pētījumu pabeidza visi dalībnieki. Pētījumā izmantotā klīniskā metodika (procedūras maskētas metodes, zāļu nozīmēšanas principi, dozēšanas režīmi, vispārēji ierobežojumi, diētas principi/ierobežojumi pētījuma laikā, voluntieru veselības stāvokļa novērtēšana, blakusparādību apraksts un vērtēšana) atbilst bioekvivalences vadlīnijas prasībām. Tiek analizēti farmakokinētiskie parametri: valsartānam - AUC_t ; AUC_{inf} ; C_{max} ; T_{max} ; $T_{1/2}$ un amlodipīnam - AUC_{72} ; C_{max} ; T_{max} . Iegūtie dati atrodas ticamības intervāla robežās (CI 80%-125%) un nav statistiski ievērojamas atšķirības starp abiem preparātiem. BP dizains atbilst lineārai kinētikai.

Slēdziens: Analizējot zāļu farmakokinētiskos datus un BP rezultātus var secināt, ka bioekvivalence (būtiskā līdzība) starp pētāmām zālēm un atsevišķo sastāvdaļu atsauces zālēm ir pierādīta. Testa rezultāti ir objektīvi, apmierinoši un labi protokolēti, un pierāda farmakokinētisko un terapeitisko ekvivalenci.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums
Amlodipīns un valsartāns ir plaši lietotas aktīvās vielas, kas tiek izplatītas ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena fiksētai kombinācijai nav noteikta. Konsultācijās ar RAĪ nākamais PADZ iesniegšanas datums ir 2014. gada 02. marts. Zāļu Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes, Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes, Plusval 10mg/160 mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 2017. gada 12. janvārī.

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 *“Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”* 7.8 punkta un 38. punkta prasībām.

Zāļu Plusval apvalkotās tabletes saprotamības tests ir veikts atbilstoši likumdošanas prasībām.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 7. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par SIA „Briz”, Latvija, zālēm Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes, Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes un Plusval 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni.

Balstoties uz iesniegtajiem bioekvivalences pētījumiem, fiksētā amlodipīna/valsartāna kombinācija atzīstama kā bioekvivalenta atsevišķajiem komponentiem, kuri tiek lietoti vienlaikus tādā pašā devu līmenī.

Amlodipīna un valsartāna monoterapijas indikācijas labi zināmas un to darbības komplementārās īpašības labi pamato šo preparātu kombinācijas lietošanu klīnikā. Zāļu vienlaicīgas ordinācijas dati pierāda amlodipīna un valsartāna kombinācijas lietošanu praksē. Ņemot vērā augstāk minēto amlodipīna/valsartāna fiksēto devu kombināciju var rekomendēt lietošanai aizvietošanas terapijas mērķiem.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17. janvāra Noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, labuma/riska attiecības izvērtējums SIA “Briz”, Latvija zālēm Plusval 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes, Plusval 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes un Plusval 10mg/160 mg apvalkotās tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
BSE/TSE	Govju/transmisīvā sūkļveida encefalopātija
DLP	datu apkopošanas datums
DMF/ASFM	Aktīvās vielas pamatlieta
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	Starptautiskā harmonizācijas konference (The International Conference on Harmonisation)