



ZĀĻU VALSTS AGENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Dalnessa 4 mg/10 mg tabletes
Dalnessa 4 mg/5 mg tabletes
Dalnessa 8 mg/10 mg tabletes
Dalnessa 8 mg/5 mg tabletes

(Tert-Butylamini perindoprilum, Amlodipinum)

11-0405, 11-0406, 11-0407, 11-0408

Reģistrācijas apliecības turētājs:

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovēnija

PNZ sagatavošanas datums: 2012. gada septembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums fiksētai kombinācijai. Dir.2001/83/EK 10 b pants.
Zāļu nosaukums	Dalnessa 4 mg/10 mg tabletes Dalnessa 4 mg/5 mg tabletes Dalnessa 8 mg/10 mg tabletes Dalnessa 8 mg/5 mg tabletes
Aktīvā viela	Tert-Butylamini perindoprilum, Amlodipinum
Zāļu forma, stiprums	Tabletes, 4mg/10mg, 4mg/5mg, 8mg/10mg, 8mg/5mg
Farmakoterapeitiskā grupa	AKE inhibitors, kalcija kanālu blokators
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C09BB04
Iesniedzēja nosaukums un adrese	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
Reģistrācijas numurs	11-0405
Procedūra pabeigta	26.10.2011.

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 zāles Dalnessa 4 mg/10 mg tabletes, Dalnessa 4 mg/5 mg tabletes, Dalnessa 8 mg/10 mg tabletes un Dalnessa 8 mg/5 mg tabletes. Reģistrācijas apliecības ir derīgas no 26.10.2011. līdz 25.10.2016. gadam.

Dalnessa tabletes visi stiprumi ir recepšu zāles.

Dalnessa tabletes indicētas kā aizvietojoša terapija esenciālas hipertensijas un/vai stabilas koronāro artēriju slimības ārstēšanā pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts ar kombinētu perindopriļa un amlodipīna lietošanu atbilstošā devā.

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

Zāļu Dalnessa tabletes reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 b pants - *iesniegums fiksētai kombinācijai*. Dokumentācijas ir iesniegta saskaņā ar fiksētu kombināciju izstrādes vadlīniju (*Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products CHMP/EWP/240/95 Rev.1*). Šajā nacionālajā reģistrācijas procedūrā salīdzinošā, nejaušinātā, vienas devas krustotā biopieejamības pētījumā pierādīta pieteicēja zāļu Dalnessa 8mg/10mg tabletes bioekvivalence ar zālēs ietilpstošo atsevišķas aktīvās vielas saturošajām atsauces zālēm - perindopriļa terc-butilamīnu (Prexanil 8 mg tablets, Les Laboratoires Servier, Francija) un amlodipīna besilātu (Istin 10 mg tablets, Heinrich Mack Nachf.GmbH&CoKG, Vācija), kas tika lietotas atsevišķi un kurām reģistrācijas apliecības izsniegtas

atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Ievads

Viena Dalnessa 4 mg/10 mg tablete satur 4 mg perindoprila terc-butilamīna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Viena Dalnessa 4 mg/5 mg tablete satur 4 mg perindoprila terc-butilamīna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Viena Dalnessa 8 mg/10 mg tablete satur 8 mg perindoprila terc-butilamīna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Viena Dalnessa 8 mg/5 mg tablete satur 8 mg perindoprila terc-butilamīna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Dalnessa 4 mg/10 mg tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, kapsulas formas, abpusēji izliktas tabletes, ar dalījuma līniju vienā pusē. Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes sadalīšanai.

Dalnessa 4 mg/5 mg tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, apaļas, nedaudz abpusēji izliktas tabletes ar slīpām malām.

Dalnessa 8 mg/10 mg tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes ar slīpām malām un dalījuma līniju vienā pusē. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

Dalnessa 8 mg/5 mg tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes ar slīpām malām.

Dalnessa tabletes ir pieejamas OPA/Al/PVH/Al blisteriepakojumā kastītē pa 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 vai 100 tabletēm.

Zāļu sastāvā ietilpst sekojošas palīgvielas: nātrija hidrogēnkarbonāts, mikrokristāliska celuloze (E 460), preželatizēta ciete, nātrija cietes glikolāts (A tips), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E 572).

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 – perindoprila terc-butilamīns un amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā).

Perindoprila terc-butilamīns (Tert-Butylamini perindoprilum - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā.

Ķīmiskais nosaukums: *2-Methylpropan-2-amine (2S,3aS,7aS)-1-((S)-2-((S)-1-ethoxy-1-oxopentan-2-ylamino)propanoyl)octahydro-1H-indole-2-carboxylate*

CAS No: 107133-36-8

Molekulārā formula: C₂₃H₄₃N₃O₅

Mol.masa: 441,6 g/mol

Apraksts: Balts vai gandrīz balts, nedaudz higroskopisks kristālisks pulveris, labi šķīst ūdenī un etilspirtā (96°), nedaudz šķīst metilēnchlorīdā.

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 2 gadi ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”.

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

Ķīmiskais nosaukums (: *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* (DMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidencialam 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 25°C”, otram ražotājam, pamatojoties uz iesniegtajiem

stabilitātes pētījumu datiem, ir akceptējams atkārtotas pārbaudes laiks – 60 mēneši.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir 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 oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas un mitruma.”.

Secinājumi

Dalnessa 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 perindoprila farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni papildus neklīniskie pētījumi netika veikti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem.

Amlodipīna un perindoprila 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. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta amlodipīna un perindoprila 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 212 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1987.gada līdz 2010.gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Zāles Dalnessa tabletes ir paredzētas citu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo amlodipīna un perindoprila 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 perindoprila monoterapijas indikācijas labi zināmas un to darbības komplementārās īpašības labi pamato šo preparātu kombinācijas lietošanu klīnikā. Zāļu vienlaicīgas ordinācijas dati pierāda amlodipīna un perindoprila 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.

Farmakokinētika

Perindoprila un amlodipīna absorbcijas ātrums un apjoms Dalnessa kombinācijā nozīmīgi neatšķiras no perindoprila un amlodipīna absorbcijas ātruma un apjoma pēc atsevišķu tablešu lietošanas.

Pēc iekšķīgas lietošanas perindoprila uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 1 stundas laikā. Perindoprila noārdīšanās pusperiods plazmā ir 1 stunda. Perindoprils ir aktīvās vielas priekštecis. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 līdz 4 stundu laikā.

Pārtikas patēriņš mazina pārveidošanos par perindoprilātu un arī biopieejamību, tādēļ perindoprila arginīns iekšķīgi jālieto vienā dienas devā no rīta pirms maltītes.

Izkliedes tilpums perindoprilātam ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindoprilāts tiek izvadīts ar urīnu un nepiesaistītās daļas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas, kas nodrošina līdzsvara stāvokļa panākšanu 4 dienu laikā. Perindoprilāta eliminācija mazinās gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju.

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min. Perindoprila kinētika mainās pacientiem ar aknu cirozi. Taču izveidotā perindoprilāta daudzums nemainās, tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālo līmeni asinīs sasniedzot 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir no 64 līdz 80%. Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. Tā biopieejamību neietekmē pārtikas patēriņš. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka aptuveni 97,5% asinīs esošā amlodipīna ir piesaistīti pie plazmas proteīniem. Terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 35-50 stundas, kas atbilst zāļu lietošanai vienu reizi dienā.

Amlodipīns plaši tiek metabolizēts aknās līdz neaktīviem metabolītiem. Aptuveni 60% lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu, 10% - nemainīta amlodipīna formā. Lietošana gados vecākiem cilvēkiem: laiks līdz amlodipīna maksimālai koncentrācijai plazmā gados vecākiem cilvēkiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem cilvēkiem ir nosliece uz amlodipīna klīrensa mazināšanos un tās radītu

AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Tāpat kā visu kalcija antagonistu gadījumā amlodipīna noārdīšanās pusperiods pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem ir pagarināts.

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.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis bioekvivalences pētījumu, kurā ir salīdzinātas testa zāļu Dalnessa 8mg/10mg tabletes bioekvivalence ar zālēs ietilpstošo atsevišķo aktīvo vielu saturošajām atsauces zālēm - perindoprila tertbutilamīnu (Prexanil 8 mg tablets, Les Laboratoires Servier, Francija) un amlodipīna besilātu (Istin 10 mg tablets, Heinrich Mack Nachf.GmbH&CoKG, Vācija) farmakokinētiskajām īpašībām.

Bioekvivalences pētījums (BE)

Bioekvivalences pētījums ar *Dalnessa 8mg/10mg tabletes* tika veikts līguma pētniecības organizācijā. Dizains: salīdzinošs, nejaušināts, vienas devas krustots biopieejamības pētījums. Pētījumā salīdzināja perindoprila, perindoprilāta un amlodipīna koncentrāciju, lietojot Dalnessa 8mg/10mg tabletes ar atsauces zālēm - perindoprila tertbutilamīnu (Prexanil 8 mg tablets, Les Laboratoires Servier, Francija) un amlodipīna besilātu (Istin 10 mg tablets, Heinrich Mack Nachf.GmbH&CoKG, Vācija) atsevišķās tabletes.

Pētījumā piedalījās 40 veseli (pēc anamnēzes, fizikālās un laboratorās izmeklēšanas datiem) vīrieši (nesmēķētāji) no 19 līdz 54 gadu vecumam ar normālu ķermeņa masu (KMI robežās no 20,9 līdz 27,7 kg/m²) – no 64 līdz 92 kg.

Pētījuma rezultātā tika iegūti dati par abu zāļu bioekvivalenci, pamatojoties uz AUC un C_{max} parametru datiem, kas bija statistiskās ticamības intervāla robežās (80%-125%). Pētījums pierādīja statistiski drošu bioekvivalenci starp formulētām kombinācijām. Parējām devām tika veikts šķīšanas tests, pamatojoties uz perindopila erbumīna un amlodipīna lineāru farmakokinētiku.

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

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Katras atsevišķas zāļu Dalnessa aktīvās vielas (perindoprila un amlodipīna) klīniskā efektivitāte ir pētīta un pierādīta klīniskās attīstības laikā, un ir labi zināma. Tās ir plaši lietotas aktīvās vielas, kas jau vairāk kā 10 gadus ir reģistrētas visās Eiropas valstīs.

Amlodipīns ir kalcija antagonists un inhibē kalcija jonu iekļuvi 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 Princmetāla 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).

Perindopriils inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārveido par angiotensīnu II. Pārveidojošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas ļauj angiotenzīnu I pārveidot par vazokonstriktoru angiotensīnu II, kā arī izraisa vazodilatatora bradikinīna noārdīšanos par neaktīvu heptapeptīdu. AKE inhibēšana izraisa angiotensīna II daudzuma mazināšanos plazmā, tādēļ pastiprinās renīna aktivitāte plazmā (tiek nomākta renīna izdalīšanās negatīvā atgriezeniskā saite) un mazinās aldosterona sekrēcija. Tā kā AKE inaktivē bradikinīnu, šī enzīma inhibēšana izraisa arī pastiprinātu asins un lokālās kalikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti. Iespējams, ka šis mehānisms veicina asinsspiedienu pazeminošo AKE inhibitoru darbību un daļēji ir saistīts ar dažu blakusparādību (piemēram, klepus) rašanos. Perindopriils darbojas aktīvā metabolīta perindoprilāta formā. Citi tā metabolīti *in vitro* nenomāca AKE aktivitāti.

Perindopriils ir aktīvs visu hipertensijas pakāpju: vieglas, mērenas, smagas, gadījumā. Perindopriils mazina perifērisko asinsvadu pretestību, izraisot asinsspiediena pazemināšanos. Tādēļ pastiprinās perifēriskā asinsrite, bet sirdsdarbības ātrums nemainās. Parasti pastiprinās renālā asinsrite, bet glomerulārās filtrācijas ātrums nemainās. Asinsspiediens pazeminās ātri. Parasti pacientiem asinsspiediens normalizējas mēneša laikā, un normāls asinsspiediens saglabājas bez tahifīlakses rašanās. Perindopriils mazina kreisā kambara hipertrofiju. Pierādīts, ka perindoprilam ir vazodilatējošas īpašības. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un mazina mazo artēriju sienas biezuma: lūmena attiecību.

Plašāka informācija par abu sastāvdaļu klīnisko efektivitāti ir sniegta zāļu aprakstā.

Klīniskais drošums

Abu sastāvdaļu perindoprila un amlodipīna klīniskais drošums ir pētīts katras sastāvdaļas klīniskās attīstības laikā un labi zināms.

Klīniskā eksperta ziņojums

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

Analizēta perindoprila lietošanas efektivitāte arteriālās hipertensijas, stabilas sirds koronāras sirds slimības terapijā un amlodipīna lietošanas efektivitāte arteriālās hipertensijas, stabilas stenokardijas ārstēšanā. Veikta amlodipīna un perindoprila kombinācijas lietošanas efektivitātes analīze. Detalizēti aprakstīta kombinācijas lietošana īpašās pacientu grupās, t.sk. gados vecākiem pacientiem, pediatriem pacientiem, pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem, pacientiem ar diabētu.

Analizēti perindoprila un amlodipīna (monoterapijā un kombinācijā) lietošanas drošības aspekti, aprakstot lietošanas brīdinājumus, piesardzības, mijiedarbības, pārdozēšanas aspektus un nevēlamās blakusparādības.

Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta amlodipīna un perindoprila kombinācijas efektīva un droša lietošana noteikto indikāciju gadījumā.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 248 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1986.gada līdz 2010.gadam.

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

Amlodipīna un perindoprila kā atsevišķu 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.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Amlodipīns un perindoprils ir plaši lietotas aktīvās vielas, kas tiek izplatītas ES teritorijā. Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena fiksētai kombinācijai nav noteikta. Zāļu Dalnessa tabletes pārreģistrācija paredzēta 2016. gada 25. oktobrī.

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 *Dalnessa tabletes* saprotamības tests ir veikts atbilstoši likumdošanas prasībām.

Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma VI.daļas *Fiksētās kombinācijas* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par KRKA, d.d., Novo Mesto, Slovēnija zālēm Dalnessa tabletes pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni.

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

Amlodipīna un perindopriļa monoterapijas indikācijas labi zināmas un to darbības komplementārās īpašības labi pamato šo preparātu kombinācijas lietošanu klīnikā. Zāļu vienlaicīgas ordinācijas dati pierāda amlodipīna un perindopriļa kombinācijas lietošanu praksē. Ņemot vērā augstāk minēto, amlodipīna/perindopriļa fiksēto devu kombināciju var rekomendēt lietot aizvietojošajai terapijai.

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, ieguvuma/riska attiecības izvērtējumu KRKA, d.d, Novo Mesto, Slovēnija zāles Dalnessa 4 mg/10 mg tabletes, Dalnessa 4 mg/5 mg tabletes, Dalnessa 8 mg/10 mg tabletes un Dalnessa 8 mg/5 mg tabletes ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
BSE/TSE	Govju/transmisīvā sūkļveida encefalopātija
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)