



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Losartan Ingen Pharma 25 mg apvalkotās tabletes
Losartan Ingen Pharma 50 mg apvalkotās tabletes
Losartan Ingen Pharma 100 mg apvalkotās tabletes
(Losartanum kalicum)**

Reģ.Nr. 15-0029; 15-0030; 15-0031

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
Ingen Pharma SIA,
Latvija**

PAR sagatavošanas datums: 2015. gada janvāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ iesniegums ģenēriskām zālēm Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) p. - iesniegums ģenēriskām zālēm
Zāļu nosaukums	Losartan Ingen Pharma 25 mg apvalkotās tabletes Losartan Ingen Pharma 50 mg apvalkotās tabletes Losartan Ingen Pharma 100 mg apvalkotās tabletes
Aktīvās viela	Losartanum kalicum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes, 25 mg; 50 mg; 100 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Angiotenzīna II receptoru antagonisti
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C09CA01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Ingen Pharma SIA, Kārļa Ulmaņa gatve 119, Mārupe, LV-2167, Rīga, Latvija
Procedūras numurs	15-0029; 15-0030; 15-0031
Procedūra pabeigta	06.02.2015.

I. IEVADS

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsauces (oriģinālajām) zālēm Cozaar apvalkotās tabletes, Merck Sharp & Dohme Ltd., Lielbritānija 15/12/1994 (Latvijā reģistrētas kopš 1994.gada, pārreģistrētas savstarpējās atzīšanas procedūrā 21.12.2009.), kam reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai.

Šis iesnieguma veids izmanto atsauci uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsauces zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmako-toksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Losartan Ingen Pharma 25 mg, 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes ir recepšu zāles.

Zāles indicētas: esenciālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem, kā arī bērniem un pusaudžiem no 6-18 gadu vecumam; nieru slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu ar proteīnūriju $\geq 0,5$ g/dienā kā daļu no antihipertensīvās terapijas; hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai (pacientiem ≥ 60 gadu vecumam), ja nesaderības, *īpaši klepus*, vai kontraindikāciju dēļ ārstēšana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem nav piemērota. Pacientiem ar sirds mazspēju, kuru stāvoklis, lietojot AKE inhibitorus, ir stabils, nerekomendē AKE inhibitoru nomainīšanu uz losartānu. Pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju $\leq 40\%$ stabilitāti vajadzētu sasniegt vispāratzītu hroniskas sirds mazspējas ārstēšanu;

insulta riska samazināšanai pieaugušiem hipertensijas pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju, kas apstiprināta ar EKG.

Zāļu raksturojums

Parastā sākuma un uzturošā deva ir 50 mg dienā, maksimālā deva – 100 mg. Sirds mazspējas gadījumā ieteicams ārstēšanu uzsākt ar mazākām devām – 12,5 mg vai 25 mg dienā.

Nav pietiekamas informācijas par losartāna efektivitāti un drošumu hipertensijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 18 gadu vecumam. Nav pietiekamas informācijas par farmakokinētiku bērniem ar hipertensiju, kuri vecāki par vienu mēnesi. Pacientiem, kuri spēj norīt tabletes un kuru svars ir >20 līdz <50 kg, ieteicamā deva ir 25 mg vienu reizi dienā. (Izņēmumu gadījumos devu var palielināt līdz maksimāli 50 mg vienu reizi dienā). Devas lielums ir jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai uz terapiju. Pacientiem ar svaru >50 kg, parastā deva ir 50 mg vienu reizi dienā. Izņēmumu gadījumos devu var palielināt līdz maksimāli 100 mg vienu reizi dienā. Bērniem nav pētītas devas, kuru lielums pārsniedz 1,4 mg/kg (vai vairāk kā 100 mg dienā). Losartāns nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 6 gadiem, jo informācija par lietošanas drošību un/vai efektivitāti šajā vecuma grupā ir ierobežota.

Plašāka informācija par reģistrējamām zālēm **Losartan Ingen Pharma 25 mg, 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes** ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Apvalkotās tabletes.

Losartan Ingen Pharma 25 mg tabletes: baltas līdz bālganas, ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu "25" vienā pusē un "J" otrā pusē.

Losartan Ingen Pharma 50 mg tabletes: baltas līdz bālganas, ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu "50" vienā pusē un dalījuma līniju un marķējumu "J" otrā pusē. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Losartan Ingen Pharma 100 mg tabletes: baltas līdz bālganas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar marķējumu "100" vienā pusē un "J" otrā pusē.

Zāles iepakotas PVH/PE/PVdH/Alumīnija blisteros. Iepakojumā ir 28 tabletes.

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

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

II.2 Aktīvā viela

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir **losartāna kālija sāls**

INN: Losartan potassium

Ķīmiskais nosaukums: 1H-Imidazole-5-methano-1,2-butyl-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-

[1,1'-biphenyl-4-yl]methyl]-, monopotassium salt

CAS: 124750-99-8

Molekulārā formula: C₂₂H₂₂ClKN₆O

Molekulas masa: 461,00 g/mol

Apraksts Balts vai gandrīz balts pulveris, labi šķīst ūdenī un metilspirtā, nedaudz šķīst izopropilspirtā un acetonitrilā, kušanas temperatūra ~ 273 °C. Viela ir higroskopiska, un tai nav hirālo centru. Losartāna kālija sāļi ir vairākas polimorfās formas. Konkrētā gadījumā tiek iegūta forma-1, kas pierādīts, salīdzinot tās rentgenstaru difrakcijas datus ar literatūras datiem (pievienoti rentgenogrammu paraugi). Losartāna kālija sāls ir aprakstīta farmakopejās (Eiropas farmakopejā (Ph. Eur.), ASV farmakopejā (USP)).

Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi losartāna kālija sāļi veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato losartāna kālija sāls kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 3 gadus, ja viela tiek uzglabāta temperatūrā līdz 25°C hermētiski noslēgtā iepakojumā slāpekļa atmosfērā..

II.3 Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir apvalkotās tabletes. Viena tablete satur 25,0 mg, 50,0 mg vai 100,0 mg losartāna kālija sāls.

P.1 Sastāvs

Zālēm ir sekojošs sastāvs

Palīgvielas: tabletes kodolā: laktozes monohidrāts, mikrokristaliskā celuloze, preželatinizēta ciete, magnija stearāts.

Tabletes apvalkā: hipromeloze, hidroksipropilceluloze, titāna dioksīds.

Zāles ir iepakotas PVH/PE/PVDH blisteriepakojumā ar alumīnija pārklājumu. Iepakojuma lielums – 28 apvalkotās tabletes.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas izstrādes mērķis bija radīt ģenērisku produktu, kurš būtu farmaceitiski ekvivalents un bioekvivalents atsauces zālēm COZAAR. Produkta sastāvā ir iekļautas tās pašas palīgvielas, kuras ietilpst atsauces zālēs. Visas izmantotās palīgvielas tiek plaši lietotas tablešu tipa zāļu formās, bet to saderību ar aktīvo vielu apstiprināja stabilitātes pētījumi.

Izstrādātās zāļu formas farmaceitiskā ekvivalence ar atsauces zālēm pierādīta, salīdzinot abu formu fizikālās un ķīmiskās īpašības – apraksts, identificēšana, radniecīgie savienojumi (sadališanās produkti), losartāna kālija sāls kvantitatīvais saturs, šķīšanas profils pēc 10, 15, 20, 30 un 45 min.

Zāļu formas iepakojums pasargā to no apkārtējās vides iedarbības un nodrošina tās kvalitātes saglabāšanos visu uzglabāšanas laiku. Iepakojums nav toksisks, ir piemērots kontaktam ar pārtikas produktiem un saderīgs ar zāļu formas sastāvdaļām. Galprodukta mikrobioloģiskā tīrība atbilst Ph. Eur. farmraksta 5.1.4 standartiem.

Tādējādi, galprodukta zāļu formas (apvalkotā tablete) izstrāde ir adekvāta, atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

P.3 Ražošana

Dokumentācijā ir iekļauta galprodukta ražošanas procesa plūsmas shēma un apraksts, kā arī eksperimentālo un komerciālo izlaidis sēriju ražošanas formulas.

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

P.4 Palīgvielu kontrole

Galprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir aprakstītas Ph. Eur., tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, izmantojot farmakopejas metodes.

P.5 Galprodukta kontrole

Visas galprodukta izlaidis sērijas tiek kontrolētas atbilstoši kvalitātes specifikācijai.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati. Galprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Zāles iepakotas PVH/PE/PVdH/Alumīnija blisteros.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 3 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi. .

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas losartāns farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par losartāna papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Zāļu aktīvās vielas losartāna farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir plaši pazīstamas. Dati par jauniem / papildus neklīniskiem pētījumiem netika iesniegti, kas ir pieņemams tāda tipa iesniegumiem.

Ir iesniegts eksperta pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas sastādīts 2010.gada 29.martā. Eksperta pārskats balstās uz 58 literatūras avotiem (1993.-2008.g.). Tas atbilst prasībām un ir pieņemams.

Secinājumi

Ņemot vērā zāļu aktīvās vielas losartāna plašu lietošanu medicīnā, jauni / papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

Eksperta pārskats par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām pamatā sniedz visu nepieciešamo informāciju un atbilst prasībām.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Iesniegts apliecinājums, ka saskaņā ar Direktīvu EMEA/CHMP/SWP/4447/00 riska novērtējums apkārtējai videi nav jāiesniedz, tā kā iesniegums reģistrācijai ir ģenēriskām zālēm (Direktīvas 2001/83/EK 10(1)) un oriģinālās zāles Cozaar plaši lieto klīniskā praksē >10 gadus.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Losartāns ir angiotenzīna receptoru blokatora prototips, kas pirmo reizi reģistrēts 1994. gadā vairākas ES dalībvalstīs hipertensijas ārstēšanai. Kopš tā laika citas indikācijas tika pievienotas, pamatojoties uz plašiem klīnisko pētījumu datiem.

Šobrīd losartāna indikācijas ir šādas:

- Esenciālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem, kā arī bērniem un pusaudžiem no 6-18 gadu vecumam;
- Nieru slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu ar proteīnūriju $\geq 0,5$ g/dienā kā daļu no antihipertensīvās terapijas;

- Hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai (pacienti ≥ 60 gadu vecumam), ja nesaderības, *īpaši klepus*, vai kontrindikāciju dēļ ārstēšana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem nav piemērota;
- Pacienti ar sirds mazspēju, kuru stāvoklis, lietojot AKE inhibitorus, ir stabils, nerekomendē AKE inhibitoru nomainīšanu uz losartānu. Pacienti ar kreisā kambara izviedes frakciju $\leq 40\%$ stabilitāti vajadzētu sasniegt vispāratzītu hroniskas sirds mazspējas ārstēšanu;
- Insulta riska samazināšanai pieaugušiem hipertensijas pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju, kas apstiprināta ar EKG.

IV.2 Farmakokinētika

Ir iesniegts eksperta pārskats par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas sastādīts 2010.gada 30.martā. Eksperta pārskats balstās uz 150 literatūras avotiem (1988.-2008.g.).

Eksperta pārskats par losartāna farmakoloģiskajām īpašībām, drošuma un efektivitātes līmeni atbilst prasībām.

Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas losartāns labi uzsūcas zarnu traktā un iziet pirmā loka metaboliskās pārmaiņas, veidojot aktīvu karboksiskābes metabolītu (apmēram 14%) un citus neaktīvus metabolītus. Losartāna tablešu sistēmiskā biopieejamība ir aptuveni 33%. Vidējā maksimālā losartāna un tā aktīvā metabolīta koncentrācija tiek sasniegta attiecīgi 1 stundas un 3-4 stundu laikā. Vairāk kā 99% losartāna un tā aktīvā metabolīta saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīniem. Losartāna un tā aktīvā metabolīta plazmas klīrenss attiecīgi ir aptuveni 600 ml/min un 50 ml/min, bet nieru klīrenss attiecīgi ir aptuveni 74 ml/min un 26 ml/min. Losartāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika ir lineāra attiecībā pret perorālā losartāna kālija sāls daudzumu devā līdz 200 mg. Pēc perorālas medikamenta ordinēšanas losartāna un tā aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinās polieksponenciāli ar beigu pusperiodu attiecīgi apmēram 2 stundas un 6-9 stundas. Lietojot vienu reizi dienā pa 100 mg, ne losartāns, ne tā aktīvais metabolīts būtiskā koncentrācijā plazmā neuzkrājas. Ekskrēcija ar žulti un urīnu veicina losartāna un tā metabolītu elimināciju. Pēc losartāna, kas ir iezīmēts ar ^{14}C , perorālas / intravenozas devas lietošanas apmēram 35% / 43% no radioaktivitātes tiek konstatēti urīnā un 58% / 50% - fekālijās.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Farmakodinamiskās īpašības

Losartāns ir sintētisks, iekšķīgi lietojams angiotensīna II receptoru (AT1 tipa) antagonists. Angiotensīns II, spēcīgs asinsvadu sašaurinātājs, ir galvenais renīna/angiotensīna sistēmas aktīvais hormons un ir svarīgs hipertensijas patofizioloģijas regulētājs. Angiotensīns II saistās pie AT1 receptoriem, kuri ir atrodami daudzos audos (piemēram, asinsvadu gludajā muskulatūrā, virsnierēs, nierēs un sirdī) un kuriem piemīt vairākas svarīgas bioloģiskas funkcijas, to skaitā asinsvadu sašaurināšana un aldosterona atbrīvošana. Angiotensīns II stimulē arī gludo muskuļu šūnu proliferāciju. Losartāns selektīvi bloķē AT1 receptorus. *In vitro* un *in vivo* gan losartāns,

gan tā farmakoloģiski aktīvais karboksiskābes metabolīts E-3174 bloķē visas fizioloģiski būtiskās angiotensīna II iedarbības izpausmes neatkarīgi no sintēzes avota vai ceļa. Losartānam nav agonista iedarbības, un tas nebloķē citu hormonu receptorus vai jonu kanālus, kas ir svarīgi kardiovaskulārajā regulācijā. Vēl vairāk, losartāns neinhibē AKE (kināzi II), enzīmu, kas sašķeļ bradikinīnu. Tādēļ losartānam nav raksturīga bradikinīna iedarbības pastiprināšana.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Tika iesniegts bioekvivalences pētījums ar *Losartan Ingen Pharma tablets 50 mg* stiprumu. Bioekvivalences pētījums pamatā atbilst bioekvivalences vadlīnijas prasībām (*CPMP/EWP/QWP/1401/98 GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE*). *Biowaiver* (atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma veikšanas) var attiecināt uz citiem *Losartan Ingen Pharma* tablešu stiprumiem (devām), pamatojoties uz losartāna lineāru farmakokinētiku, dažādu tablešu stiprumu sastāva līdzību un šķīšanas profilu līdzību.

Salīdzinošs šķīšanas tests veikts starp testa *Losartan Ingen Pharma tabletes* un atsauces zālēm *Cozaar* (Merck Sharp & Dohme, Lielbritānija) ar visām 3 zāļu devām (25 mg, 50 mg un 100 mg). Tests atbilst prasībām. Rezultāti apstiprina zāļu salīdzināmību.

Tika veikts viena centra, randomizēts, divvirzienu, divu periodu, vienas devas krusteniska dizaina klīniskais pētījums ar 94 veselīgiem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem vecumā no 18-55 gadiem, ar KMI robežās no 18,5 līdz 30 kg/m^2 atbilstoši bioekvivalences vadlīnijas prasībām.

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.

Tika novērtēti losartāna un losartāna karbonskābes farmakokinētiskie parametri: T_{\max} , C_{\max} , AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, Kel un $t_{1/2}$.

Iegūtie dati: 90% $\text{TI AUC}_{0-t} = 92,84\%$; 100,3% un $\text{AUC}_{0-\infty} = 92,91\%$; 100,29%, kas atbilst akceptētam robežlielumam 80,00- 125,00 %; 90% $\text{TI } C_{\max} = 83,4\%$; 102,29% (CV-41,92%), kas atbilst akceptētam robežlielumam 75-133% saskaņā ar pieņemtajiem kritērijiem un bioekvivalences vadlīnijas prasībām.

Pētījuma dizains un paraugu ņemšanu sekvence un kalkulācija bija adekvāti.

Bioekvivalences pētījums pierādīja zāļu *Losartan Ingen Pharma 50 mg* apvalkotās tabletes (testa zāles) līdzīgu biopieejamību ar atsauces zālēm *Cozaar 50 mg apvalkotās tabletes* (Merck Sharp & Dohme, Lielbritānija).

Klīniskā eksperta ziņojums un iesniegtā dokumentācija sniedz pietiekamu pamatojumu iepriekš minētajiem faktiem.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Netika sniegti jaunie klīniskās efektivitātes vai drošuma pētījumi. Tomēr attiecīgas publikācijas par losartāna efektivitāti un drošību ir iekļauti dokumentācijā.

Bioekvivalences pētījums tiek uzskatīts par atbilstošu un detalizētu.

Ziņojums par klīnisko pētījumu ir iesniegts. Klīniskais eksperts novērtē datus par losartāna kinētiku un devu proporcionalitātes pētījumiem.

Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, tika pierādīts, ka losartāna kinētika ir lineāra un bioekvivalences pētījuma rezultāti var ekstrapolēt uz citiem losartāna tabletes stiprumiem. Pieteicējs iesniedza detalizētu pamatojumu par piemērojamiem *biowaiver* kritērijiem. *Biowaiver* kritēriji tika ievēroti un atbilst CHMP Vadlīnijas prasībām.

Secinājums

Sniegtā informācija par bioekvivalences pētījuma rezultātiem ir uzskatāma par pietiekamu, lai novērtētu pētāmo zāļu bioekvivalenci.

Analizējot zāļu farmakokinētiskos datus un bioekvivalences pētījuma rezultātus, var secināt, ka bioekvivalence (būtiskā līdzība) starp pētāmām Losartan Ingen Pharma 50 mg apvalkotās tabletes un atsauces zālēm Cozaar 50 mg (Merck Sharp & Dohme, Lielbritānija) ir pierādīta. *Biowaiver* kritēriji ir pieņemami, un tādēļ klīniskā pētījuma rezultātus var attiecināt uz *Losartan Ingen Pharma* citiem tablešu stiprumiem (25 mg un 100 mg).

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

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

Riska mazināšanas plāns

Nav iesniegts. Nav nepieciešams.

V.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

Prasības par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punktā.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota latviešu valoda. 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*.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu **Losartan Ingen Pharma 25 mg, 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes** aktīvās vielas *Losartanum* klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

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 INGEN PHARMA, Rīga, Latvija zālēm **Losartan Ingen Pharma 25 mg, 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu **Losartan Ingen Pharma 25 mg, 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes** pārreģistrācija paredzēta 2020. gada 05. februārī.