



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160  
mg/12,5 mg apvalkotās tabletes;  
Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320  
mg/12,5 mg apvalkotās tabletes;  
Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320  
mg/25mg apvalkotās tabletes  
(Valsartanum; Hydrochlorothiazidum)**

**Reģ. Nr. 16-0179; 16-0180; 16-0181**

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

**PNZ sagatavošanas datums: 2017. gada jūnijs**

## Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25mg apvalkotās tabletes
Aktīvās vielas	Valsartanum, Hydrochlorothiazidum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes, 160 mg/12,5 mg; 320 mg/12,5 mg; 320 mg/25mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Angiotenzīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi; angiotenzīna II receptoru antagonisti
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C09DA03
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Ingen Pharma SIA, Kārļa Ulmaņa gatve 119, Mārupe, Mārupes novads, LV-2167, Latvija
Procedūras numurs	16-0179; 16-0180; 16-0181
Procedūra pabeigta	28.10.2016.

## I. IEVADS

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10(1) pants: *iesniegums ģenēriskām zālēm*.

Atsauces zāles: Co-Diovan 160/12,5 mg, 320/12,5 mg un 320/25 mg apvalkotās tabletes, (Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A., Portugāle (15.05.1998., reģ.Nr.2644383) un Novartis Pharma GmbH, Vācija (Cordinate Plus forte, 26.11.2007., reģ.Nr.:69623.00.00)); Latvijā reģistrētas kopš 1998.gada (reģ.Nr.: 02-0393, Novartis Finland Oy, Somija; oriģinālzālēm devas 320/12,5 mg un 320/25 mg Latvijā nav reģistrētas).

### Zāļu raksturojums

Farmakoterapeitiskā grupa (ATĶ kods-i): C09DA03; Angiotenzīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi; angiotenzīna II receptoru antagonisti; *Valsartanum/Hydrochlorothiazidum*.

Terapeitiskās indikācijas: Esenciālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem. Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma fiksētas devas kombinācija indicēta pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar valsartāna vai hidrohlorotiazīda monoterapiju.

Dozēšana, devas un lietošana: ieteicamā deva ir 80/12,5 mg dienā, devu var palielināt līdz 160/25 mg un maksimāli līdz 320/25 mg dienā.

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## II. KVALITĀTES ASPEKTI

### II.1 Ievads

Aktīvās vielas ir valsartāns un hidrohlortiazīds.

Katra Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Katra Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Katra Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktoze, magnija stearāts, krospovidons, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un krāsvielas *Opadry Pink* vai *Opadry Red*.

160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir tumši sarkanas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes ar iespaidumu '365' vienā pusē un gludu otru pusi.

320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir persiku krāsā, ovālas, abpusēji izliektas tabletes ar iespaidumu '367' vienā pusē un gludu otru pusi.

320 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir tumši sarkanas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes ar iespaidumu '368' vienā pusē un gludu otru pusi.

Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg, 320 mg/12,5 mg un 320 mg/25 mg apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumos ar 28 apvalkotajām tabletēm.

### 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

#### Valsartāns

INN: Valsartan

Ķīmiskie nosaukumi: N-(1-Oxypentyl)-N-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenylmethyl]-L-valine; (S)-3-Methyl-2-[pentanoyl-[1H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl-methyl]-amino]-butyric acid u. c. CAS: 137862-53-4. Molekulārā formula:  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ . Molekulas masa: 435,5 g/mol

Aktīvā viela ir aprakstīta Eiropas farmakopejā un aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Valsartāna kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas

atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti valsartāna 6 sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

### **Hidrohlortiazīds**

*INN:* Hydrochlorothiazide

*Ķīmiskais nosaukums:* 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide-1,1-dioxide. *Citi nosaukumi:* Dichlorosal, Dichlotride. *CAS:* 58-93-5. *Molekulārā formula:* C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. *Molekulas masa:* 297,7 g/mol

Aktīvā viela ir aprakstīta Eiropas farmakopejā un aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Hidrohlortiazīda kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti hidrohlortiazīda 4 sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

## **II.3 Galaprodukts**

### **P.1 Sastāvs**

*Aktīvās vielas* ir valsartāns un hidrohlortiazīds.

**Citas sastāvdaļas** tabletes kodolā ir mikrokristāliskā celuloze, laktoze, magnija stearāts, kros повідons, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.

Tabletes apvalks: *Opadry Pink 03F84837* – hipromeloze 6 cP (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 8000, talka (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 320 mg/12,5 mg);

*Opadry Red 03F55355* – hipromeloze 6 cP (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 8000, talka (E553b), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 160 mg/12,5 mg un 320 mg/25 mg).

### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas izstrādes mērķis bija radīt ģenērisku produktu, kurš būtu farmaceitiski ekvivalents un bioekvivalents atsaucēs zālēm CODIOVAN® un CODIOVAN® forte apvalkotās tabletes. Galaprodukta zāļu formas izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un pamatota un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

### **P.3 Ražošana**

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina procesa kvalitāti, stabilitāti un atkārtojamību.

#### **P.4 Palīgvielu kontrole**

Lielākā daļa no galaprodukta ražošanā izmantotajām palīgvielām ir aprakstītas Ph. Eur., tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Krāsvielu *Opadry Pink 03F84837* un *Opadry Red 03F55355* kvalitāte tiek pārbaudīta saskaņā ar firmas iekšējo specifikāciju, kura sastādīta atbilstoši ES normatīvo aktu prasībām. Zāļu sastāvā ietilpstošo dzīvnieku izcelsmes palīgvielu – laktozes monohidrāta un magnija stearāta izmantošanas drošumu garantē to piegādātāju iesniegtie TSE/BSE inficēšanās riska izslēgšanas sertifikāti. Jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek lietotas.

#### **P.5 Galaprodukta kontrole**

Visas galaprodukta izlaides 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. Galaprodukta kvalitātes kontrolei izmantotas farmakopejas analītiskās metodes, kā arī firmas metodes, kuras izstrādātas uz adaptēto farmakopejas standarta metožu bāzes. Analītisko metožu apraksti ir iekļauti dokumentācijā. Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

#### **P.7 Iepakojums**

Zāļu primārais iepakojums ir PVH/PE/PVDH/ Al vai OPA/Al/PVH/ Al blisteri.

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

#### **P.8 Galaprodukta stabilitāte**

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks 2 gadi, kā arī sekojoši uzglabāšanas nosacījumi:

- OPA/Al/PVH-Al iepakojums: Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- PVH/PE/PVDH-Al iepakojums: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem**

Kvalitātes dokumentācija ir apmierinoša un atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām. Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

### **III.1 Ievads**

Zāļu aktīvo vielu valsartāna/hidrohlortiazīda farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā šīs zāles ir ģenēriskas zāles, kas būtiski līdzīgas Eiropas Savienībā (ES) jau reģistrētām oriģinālām zālēm Co-Diovan, saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Iesniegums reģistrācijai pamatojas uz jau publicētajiem neklīniskajiem datiem un ir akceptējams.

### III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

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

Eksperta pārskats balstās uz 88 literatūras avotiem par laika periodu no 1986.gada līdz 2010.gadam. Saskaņā ar neklīniskā eksperta ziņojumu un pamatojoties uz literatūras datiem, valsartāna/hidrohlortiazīda lietošana ir droša, ievērojot lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un brīdinājumus.

### III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)

Valsartan/ hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160/12,5 mg, 320/12,5 mg un 320/25 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas citu valsartāna/hidrohlortiazīdu saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo valsartāna/hidrohlortiazīda daudzumu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Šo iemeslu dēļ novērtējums vides riskam nav nepieciešams.

## IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

### IV.1 Ievads

Valsartāns un hidrohlortiazīds ir labi zināmas aktīvās vielas ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

### IV.2 Farmakokinētika

Pēc iekšķīgas viena paša valsartāna lietošanas, maksimālā valsartāna plazmas koncentrācija tiek sasniegta 2–4 stundās, lietojot tabletes, un 1–2 stundās, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Vidējā aritmētiskā absolūtā biopieejamība ir 23% un 39%, lietojot attiecīgi tablešu un šķīduma zāļu formu. Pārtika samazina valsartāna plazmas koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC) par apmēram 40% un maksimālo plazmas koncentrāciju ( $C_{max}$ ) par apmēram 50%, kaut arī apmēram 8 h pēc lietošanas valsartāna plazmas koncentrācijas ir līdzīgas grupās, kas lietoja valsartānu tukšā dūšā un ēšanas laikā. Tomēr šī AUC samazināšanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgu terapeitiskā efekta samazināšanos, tāpēc valsartānu var lietot gan tukšā dūšā, gan arī ēšanas laikā. Valsartāna statistiskais izkliedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 17 litri, kas liecina, ka valsartāns audos plaši neizkliedējas. Valsartāns izteikti saistās ar seruma olbaltumiem (94–97%), galvenokārt seruma albumīnu. Valsartāns netiek biotransformēts lielā apjomā, jo tikai aptuveni 20% devas konstatēti metabolītu veidā. Hidroksimetabolīts konstatēts plazmā, zemā koncentrācijā (mazāk kā 10% no valsartāna AUC). Šis metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs. Valsartānam novēro multieksponenciālu sabrukšanas kinētika – eliminācijas pusperiods ~9 stundas. Valsartāns tiek eliminēts galvenokārt izdaloties ar žulti izkārnījumos (aptuveni 83% devas) un caur nierēm ar urīnu (aptuveni 13% devas), galvenokārt nemainītu zāļu veidā. Pēc intravenozas ievades valsartāna plazmas klīrens ir aptuveni 2 l/h, un

tā nieru klīrenss ir 0,62 l/h (aptuveni 30% no kopējā klīrensa). Valsartāna eliminācijas pusperiods ir 6 stundas.

Lietojot kopā ar valsartānu, hidrohlortiazīda sistēmiskā pieejamība mazinās par aptuveni 30%. Lietošana vienlaikus ar hidrohlortiazīdu valsartāna kinētiku izteikti neietekmē. Šai novērotajai mijiedarbībai nav ietekmes uz kombinētu valsartāna un hidrohlortiazīda lietošanu, jo kontrolētos klīniskos pētījumos kombinācijai pierādīta skaidra antihipertensīva iedarbība, kas ir lielāka par atsevišķo aktīvo vielu monoterapijas un par placebo iedarbību.

Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīds uzsūcas strauji ( $t_{max}$  ir aptuveni 2 h). Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 60-80%. Ziņots, ka lietošana ēšanas laikā gan palielina, gan samazina hidrohlortiazīda sistēmisko pieejamību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šī ietekme ir vāja, un tai ir maza klīniskā nozīme. Asinīs esošais hidrohlortiazīds ir piesaistījies pie seruma proteīniem (40-70%), galvenokārt seruma albumīna. >95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. Terminālais eliminācijas pusperiods ir 6-15 h.

### Biokvivalences pētījumi

Zāļu reģistrācijas pamatojumam iesniegts viens bioekvivalences pētījums (pētījuma Nr VALS+HYDR/09/099), kurā salīdzinātas reģistrējamās zāles Valsartan/Hydrochlorothiazide **Ingen Pharma** 320+25 mg ar atsauces zālēm Co-Diovan® forte 320/25 mg (**Novartis Pharma**). Pētījums veikts 03/11/2010 – 24/11/2010 Jubilant Clinsys Limited, Indijā, pētījuma analītiskā daļa veikta Bioanalytical Operations Clinsys Clinical Research Limited, Indijā. Randomizēts, atvērta tipa, četru periodu krustenisks, vienas devas bioekvivalences pētījums veikts tukšā dūšā. Bioekvivalences pētījumā piedalījās 46 veseli brīvprātīgie

**1. tabula Farmakokinētiskie parametri (VALSARTAN) (netransformēti lielumi; aritmētiskais vidējais  $\pm$ SD, vidējais  $t_{max}$ , diapazons)**

Ārstēšana	AUC <sub>0-t</sub> xg/ml/h	AUC <sub>0-∞</sub> xg/ml/h	C <sub>max</sub> xg/ml	t <sub>max</sub> h
Testa zāles	64208,776	66026,263	9077,496	3,665
Atsauces zāles	61030,797	62681,374	8752,868	3,670
*Attiecība (90% TI)	99,252-111,428	99,516-111,421	98,175-112,703	

**AUC<sub>0-t</sub>** Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes no ievadīšanas līdz pēdējai nosakāmai koncentrācijai laikā t.  
**AUC<sub>0-t</sub>** vietā var izmantot AUC<sub>0-72h</sub>, pētījumos ar paraugu ņemšanas periodu 72 h, un ja koncentrācija 72 stundā ir nosakāma. Tikai ātras atbrīvošanās produktiem.  
**AUC<sub>0-∞</sub>** Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes ekstrapolēts nenoteiktā laikā.  
**AUC<sub>0-∞</sub>** nav jānorāda, ja AUC<sub>0-t</sub> vietā ir izmantots AUC<sub>0-72h</sub>  
**C<sub>max</sub>** Maksimālā koncentrācija plazmā  
**t<sub>max</sub>** Laiks līdz C<sub>max</sub> sasniegšanai

\*ln-transformētas vērtības

**2. tabula Farmakokinētiskie parametri (Hydrochlorothiazide) (netransformēti lielumi; aritmētiskais vidējais  $\pm$ SD, vidējais  $t_{max}$ , diapazons)**

Ārstēšana	AUC <sub>0-t</sub> xg/ml/h	AUC <sub>0-∞</sub> xg/ml/h	C <sub>max</sub> xg/ml	t <sub>max</sub> h
Testa zāles	1409,285	1492,722	181,719	2,000
Atsauces zāles	1464,611	1549,086	199,437	2,165
*Attiecība (90% TI)	92,275 - 100,329	92,868 - 99,679	88,838 - 95,090	

AUC<sub>0-t</sub> Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes no ievadīšanas līdz pēdējai nosakāmai koncentrācijai laikā t.  
AUC<sub>0-t</sub> vietā var izmantot AUC<sub>0-72h</sub>, pētījumos ar paraugu ņemšanas periodu 72 h, un ja koncentrācija 72 stundā ir nosakāma. Tikai ātras atbrīvošanās produktiem.  
AUC<sub>0-∞</sub> Laukums zem plazmas koncentrācijas līknes ekstrapolēts nenoteiktā laikā.  
AUC<sub>0-∞</sub> nav jānorāda, ja AUC<sub>0-t</sub> vietā ir izmantots AUC<sub>0-72h</sub>  
C<sub>max</sub> Maksimālā koncentrācija plazmā  
t<sub>max</sub> Laiks līdz Cmax sasniegšanai

Testa zāļu C<sub>max</sub> un AUC 90% TI rādītāji, salīdzinot ar atsauces zālēm, ir vadlīnijā *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\** noteikto 80%-125% kritēriju robežās. Analizējot zāļu farmakokinētiskos datus un bioekvivalences pētījuma rezultātus var secināt, ka bioekvivalence (būtiskā līdzība) starp testa zālēm Valsartan/Hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320+25 mg apvalkotās tabletes un atsauces zālēm Co-Diovan® forte 320/25 mg (Novartis Pharma) ir pierādīta.

Saskaņā ar vadlīnijas *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\** prasībām, bioekvivalences pētījuma rezultātus var attiecināt uz Valsartan/Hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160/12,5mg un 320/12,5 mg apvalkoto tablešu devām.

### IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Valsartāns ir efektīvs, lietojot iekšķīgi, spēcīgs un specifisks angiotenzīna II (Ang II) receptoru antagonists. Tas darbojas selektīvi uz AT1 receptoru apakštipu, kas ir atbildīgs par zināmo angiotenzīna II iedarbību. Paaugstināts angiotenzīna II līmenis plazmā, kas rodas, bloķējot AT1 receptorus ar valsartānu, var stimulēt nebloķētos AT2 receptorus, kas līdzsvaro AT1 receptoru darbību. Valsartānam nav daļējas AT1 receptoru agonista iedarbības un tam ir daudz lielāka afinitāte (apmēram 20 000 reizes) pret AT1 nekā pret AT2 receptoriem. Nav zināms, ka valsartāns saistītu vai bloķētu sirds-asinsvadu regulācijai svarīgos citus hormonu receptorus vai jonu kanālus. Valsartāns neinhibē AKE (pazīstams arī kā kināze II), kas konvertē angiotenzīnu I par angiotenzīnu II, kā arī sašķeļ bradikinīnu.

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu darbības vieta galvenokārt ir nieru distālais izlocītais kanāliņš. Pierādīts, ka primārā tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu piesaistīšanās vieta ir augstas afinitātes receptors nieru garozā un ka distālā izlocītā kanāliņā tiek nomākts NaCl transports.

Tiazīdudarbības mehānisma pamatā ir tieša Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simpporta inhibēšana, iespējams, konkurējot par Cl<sup>-</sup> saistīšanās centru un tā ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu – tieši pastiprinot nātrija un hlorīda izvadīšanu aptuveni vienādā daudzumā un netieši ar šo diurētisko iedarbību mazinot plazmas tilpumu, kas pastiprina renīna aktivitāti plazmā, aldosterona sekrēciju un kālija izvadīšanu ar urīnu un pazemina kālija līmeni serumā. Renīna un aldosterona saistību pastarpina



angiotensīns II, tādēļ, lietojot kopā ar valsartānu, kālija līmeņa pazemināšanās serumā ir mazāk izteikta nekā hidrohloriazīda monoterapijas gadījumā.

#### **IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums**

Valsartāna/hidrohloriazīda ilgstošas lietošanas pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK punktu 10 (1) farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti atsauces zāļu klīnisko pētījumu dati, iepriekš veikto klīnisko pētījumu rezultāti par valsartāna/hidrohloriazīda farmakokinētiku, farmakodinamiku, zāļu mijiedarbību, lietošanas drošumu un efektivitāti. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts. Kopsavilkums sagatavots, pamatojoties uz 120 zinātniskajām publikācijām, kas aptver laika periodu no 1976.gada līdz 2010. gadam. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju un klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta valsartāna/hidrohloriazīda lietošanas efektivitāti esenciālas hipertensijas ārstēšanai.

#### **IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem**

Valsartāna un hidrohloriazīda drošums ir labi zināms. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam. Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām norādītajās indikācijās. Bioekvivalences pētījuma dati neliecina par jauniem vai neparedzētiem zāļu drošuma aspektiem. Reģistrācijai iesniegtās zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm.

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

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160mg/12,5mg (320mg/12,5mg; 320mg/25mg) apvalkotās tabletes lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160mg/12.5mg (320mg/12,5mg; 320mg/25mg) apvalkotās tabletes drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

#### **IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas salasāmību**

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) panta prasībām un Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 "Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām" 7.8. un 38. punkta prasībām. Lietošanas instrukcijas testēta latviešu valodā. Testēšanā piedalījās 20 personas vecuma grupā no 18 līdz 60 gadiem (10 sievietes, 10 vīrieši). 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*. Informācija lietošanas instrukcijā ir saprotama un viegli atrodamā.

## 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 Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25mg apvalkotās tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25mg apvalkotās tabletes aktīvo vielu *valsartāna* un *hidrohlortiazīda* 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 Ingen Pharma SIA, Latvija, zālēm Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25mg apvalkotās tabletes ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes; Valsartan/hydrochlorothiazide Ingen Pharma 320 mg/25mg apvalkotās tabletes pārreģistrācija paredzēta 27.10.2021.