

Annex 29  
to the Order of expert evaluation conduction  
of registration materials on medicinal  
products submitted to state  
registration (re-registration), as well as  
expert evaluation of materials on making  
amendments to registration materials  
during validity term of  
Registration Certificate  
(point 4 section IV)

**REPORT  
on preclinical studies, Version 2**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	<b>ARBITEL H Tablets 80/25 mg</b>
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	<b>Generic</b>
2) conducted studies	yes    no    if no, justify. As it is a generic application, preclinical studies are not required and none was performed.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	The pharmacodynamics of both Telmisartan and Hydrochlorothiazide (HCTZ) are both well characterised. The studies for telmisartan included in vitro and in vivo studies in rodents, guinea pigs, rabbits and dogs. Data from in vitro studies supported that telmisartan is a potent specific antagonist of the angiotensin II subtype 1 (AT1) receptor (Ki = 3.7 nM). Repeated administration of 3 mg/kg/day of telmisartan for 5 days to conscious, chronically instrumented spontaneously hypertensive rats (SHR) reduced mean arterial blood pressure (MAP) significantly and persistently with a maximum decrease in MAP of about 36 mmHg. Telmisartan induced an increase of both plasma renin activity and plasma angiotensin II concentrations.  HCTZ reduced blood pressure in volume-dependent and in salt-induced hypertension, as well as in renin- dependent hypertensive rat models. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002)
2) secondary pharmacodynamics	<b>Telmisartan</b>  Anti-inflammatory activity of telmisartan and



	<p>rosuvastatin alone and in combination is assessed in carrageenan induced paw edema in rats; formalin induced arthritis in rats, in all these tests the comparator is aspirin.</p> <p>In carrageenan induced paw oedema, rosuvastatin and telmisartan showed anti-inflammatory activity, while the combination group had a significant activity comparable to aspirin. In formalin induced arthritis, all groups showed more than 60% of inhibition of inflammation, while the combination group and aspirin showed more than 80% inhibitions.</p> <p>These results show that rosuvastatin had more anti-inflammatory effect than telmisartan, but the combination of these drugs proved to have significant activity comparable to aspirin. So these drugs have potential as adjuvants or standalone drugs in coexisting inflammatory disorders and dyslipidaemia, hypertension. (Anand S et al, 2014)</p> <p><b>Hydrochlorothiazide</b></p> <p>A study results suggest that hydrochlorothiazide improves cardiac remodeling as effectively as spironolactone by reducing proinflammatory cytokine levels and inhibiting the TGF-<math>\beta</math> signaling pathway in postmyocardial infarction congestive heart failure. Moreover, the effects of the drugs on the TGF<math>\beta</math> signaling pathway are likely to result from inhibited TGF-<math>\beta</math> and R-Smads expression rather than increased Inhibitory-Smad7 expression. (Jinghong Luo et al., 2011)</p>
3) safety pharmacology	<p><b>Telmisartan</b></p> <p>In preclinical safety studies, doses producing exposure comparable to that in the clinical therapeutic range caused reduced red cell parameters (erythrocytes, haemoglobin, haematocrit), changes in renal haemodynamics (increased blood urea nitrogen and creatinine), as well as increased serum potassium in normotensive animals. In dogs, renal tubular dilation and atrophy were observed. Gastric mucosal injury (erosion, ulcers or inflammation) also was noted in rats and dogs. These pharmacologically mediated undesirable effects, known from preclinical studies with both angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, were prevented by oral saline supplementation.</p> <p>In both species, increased plasma renin activity and hypertrophy/hyperplasia of the renal juxtaglomerular cells were observed. These</p>

	<p>changes, also a class effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and other angiotensin II receptor antagonists, do not appear to have clinical significance. (Telmisartan SPC, 2010)</p> <p><b>Hydrochlorothiazide</b></p> <p>In preclinical safety studies performed with co-administration of telmisartan and hydrochlorothiazide in normotensive rats and dogs, doses producing exposure comparable to that in the clinical therapeutic range caused no additional findings not already observed with administration of either substance alone. The toxicological findings observed appear to have no relevance to human therapeutic use.</p> <p>Studies with hydrochlorothiazide have shown equivocal evidence for a genotoxic or carcinogenic effect in some experimental models. However, the extensive human experience with hydrochlorothiazide has failed to show an association between its use and an increase in neoplasms. (Actelsar HCT, SPC, 2014)</p>
4) pharmacodynamic interactions	<p>Metoprolol Succinate, a cardioselective <math>\beta</math> blocker and telmisartan, an angiotensin receptor blocker were administered orally, both individually and in combination to Wistar albino rats for evaluation of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and repeated dose oral toxicity (28 days). Pharmacokinetic study was performed by analyzing drug concentration in plasma by a developed and validated LC-MS/MS method following oral administration of Metoprolol Succinate and telmisartan at 2.5 mg/kg and 2.0 mg/kg dose, respectively, both individually and in combination. Antihypertensive activity of Metoprolol succinate and telmisartan in above dose and manner was evaluated on artificially induced hypertension on laboratory animals. In repeated dose oral toxicity study, Metoprolol Succinate (60, 120 and 240 mg/kg/day) and/or telmisartan (12, 24 and 48 mg/kg/day) were administered to animals for 28 days followed by a recovery period of 14 days. Pharmacokinetic data revealed the probable absence of any pharmacokinetic interaction when co-administered. Improved blood pressure lowering effect was observed by combination therapy. Moreover, toxic effects obtained at high dose level of each treatment groups were transient and reversible and no evidence of additive toxic effects were observed due to concomitant</p>

DR. J. S. SHARMA

	<p>administration. (Nandi U et al., 2013)</p> <p><b>Hydrochlorothiazide</b></p> <p>Co-administration of HSE (H. sabdariffa extract) with HCT (hydrochlorothiazide) caused a significant increase in the volume of urine excreted and resulted in a decrease in the pH of urine and the concentrations of sodium, bicarbonate, and chloride ions. (Okechukwu O. Ndu et al., 2011)</p> <p>From this present study it can be concluded that GTE (green tea extract) when combined with HCTZ (hydrochlorothiazide) showed significant increase in diuretic activity. Most important observation of the present study is that even though the combination increases the diuretic potential, it is responsible for decrease in urinary potassium loss which decreases the chances of hypokalemia. (Manodeep Chakraborty et al., 2014)</p>
<p>3. Pharmacokinetics:</p>	
<p>1) analytical methods and reports on their validation</p>	<p>Non is performed as it is a generic application.</p>
<p>2) absorption</p>	<p>Telmisartan was rapidly absorbed after oral administration in all species (tmax values were 2 hours in mice, rats and dogs and 7 hours in rabbits). Bioavailability was 56-75% in mice, 66% in rats and 14-22% in dogs. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002)</p> <p>A non-compartmental model was used to estimate the pharmacokinetic parameters of hydrochlorothiazide in rat plasma. After oral administration of the drug, peak plasma concentration (Cmax) was reached at the time to reach maximum concentration (Tmax: 1.10 hours). (Shankar Ganesh Gadepalli et al., 2014)</p>
<p>3) distribution</p>	<p>Binding of telmisartan to plasma proteins is high (99.0 - 99.6%). The extent of plasma protein binding was similar in rats and humans with about 0.4% of telmisartan remaining unbound. The volume of distribution of telmisartan was about 3-5 fold higher when compared to total body water (5.3 l/kg in rats, 1.7-3 l/kg in dogs), indicating a preferential distribution of the product into the tissue. (Scientific Discussion, 2003)</p> <p>Liver samples from various parts at the end of infusion were collected from each rat and analyzed for drug concentration by HPLC. The distribution</p>



	of hydrochlorothiazide (HCTZ) in various macro regions appears quite homogeneous. The above results indicate that drugs that are not complicated by hepatic metabolism may tend to show more homogeneous distribution. (Magdy H. Abdelhameed et al., 1993)
4) metabolism	The metabolism of telmisartan was similar in all species and consisted mainly of glucuronidation to a 1-O-acylglucuronide. Telmisartan is glucuronidated by a member of the UGT1-gene family of the UDP-glucuronosyltransferases. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002) Hydrochlorothiazide (HCTZ) is not metabolised to any great extent with the bulk of the dose excreted unchanged in urine and that no relevant pharmacokinetic interactions have been reported between HCTZ and other drugs especially via CYP450 enzymes. (AUS PAR, 2010)
5) elimination	The major route of elimination of orally or intravenously administered telmisartan was via the faeces (> 98% of the dose) via biliary elimination of the 1-O-acylglucuronide telmisartan. Only very small amounts (< 1%) of the dose underwent a renal elimination. The major portion of the compound is excreted within 24 hours after oral administration. At least 61% of the oral dose is eliminated as unchanged drug within 48 hours. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002) Hydrochlorothiazides is not metabolized but is eliminated rapidly by Kidney. At least 61% of the oral dose is eliminated as unchanged drug within 48 hours. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002)
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	Co-administration of HSE (H. sabdariffa extract) with HCT (hydrochlorothiazide) increased and prolonged the plasma concentration, the mean area under the concentration-time curve, and the volume of distribution of HCT achieved over the 24-hour sampling period. (Okechukwu O. Ndu et al., 2011)
7) other pharmacokinetic studies	Not applicable
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	The toxicological profile of telmisartan and hydrochlorothiazide was examined in oral and intravenous single-dose toxicity studies in rats and mice, oral range-finding toxicity studies in rats and dogs, 26 weeks oral toxicity studies in rats and dogs, and a developmental toxicity study in rats. All these studies used dose levels, which fully explored the potential toxicity of the



	<p>telmisartan/hydrochlorothiazide combination. Acute oral toxicity of telmisartan in combination with hydrochlorothiazide was low in rats and mice. In both species, the maximum non-lethal dose, minimum lethal dose and approximate lethal dose (ALD) exceeded 2000 mg/kg. The association of telmisartan with hydrochlorothiazide was only moderately toxic after single intravenous doses to rats and mice. The addition of hydrochlorothiazide did not change the toxicity of telmisartan observed after oral and intravenous administration. (Scientific Discussion, 2003)</p>
2) repeated doses toxicity	<p>Repeated, oral doses of telmisartan with and without hydrochlorothiazide for 26 weeks in rats induced a pronounced and persistent dose-related decrease of blood pressure without reflex tachycardia. At 50 mg/kg of telmisartan, the addition of hydrochlorothiazide had an additive effect on the blood pressure lowering effect of telmisartan. Clinical laboratory and histopathological changes were similar to those observed in previous toxicity studies in rats with telmisartan alone. Essentially, there were no new toxicities observed with the addition of hydrochlorothiazide.</p> <p>In dogs, repeated oral doses of telmisartan with hydrochlorothiazide administered for 26 weeks was associated with nephrotoxicity, which is consistent with the findings from previous studies with telmisartan alone. The addition of 0.63 mg/kg of hydrochlorothiazide to 4 mg/kg telmisartan did not increase renal toxicity whereas the co-administration of 1.25 mg/kg hydrochlorothiazide significantly increased toxicity. The exacerbation of nephrotoxicity in this species can be ameliorated by saline supplementation. (MicardisPlus, Product Monograph 2013)</p>
3) genotoxicity: in vitro	<p>Telmisartan</p> <p>Genotoxicity assays did not reveal any telmisartan-related effects at either the gene or chromosome level. These assays included bacterial mutagenicity tests with Salmonella and E. coli (Ames), a gene mutation test with Chinese hamster V79 cells, a cytogenetic test with human lymphocytes, and a mouse micronucleus test.</p> <p>Hydrochlorothiazide</p> <p>Hydrochlorothiazide was not genotoxic in vitro in the Ames mutagenicity assay of Salmonella</p>

	<p>typhimurium strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, and TA 1538 and in the Chinese Hamster Ovary (CHO) test for chromosomal aberrations, or in vivo in assays using mouse germinal cell chromosomes, Chinese hamster bone marrow chromosomes, and the Drosophila sex-linked recessive lethal trait gene. Positive test results were obtained in the in vitro CHO Sister Chromatid Exchange (clastogenicity) assay, in the Mouse Lymphoma Cell (mutagenicity) assay, and in the Aspergillus nidulans non-disjunction assay. (Micardis HCT, US SPL 2012)</p>
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	Not reported
4) cancerogenicity:	
Long-term studies	<p>There was no evidence of carcinogenicity when telmisartan was administered in the diet to mice and rats for up to 2 years. The highest doses administered to mice (1000 mg/kg/day) and rats (100 mg/kg/day) are, on a mg/m basis, about 59 and 13 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of telmisartan. These same doses have been shown to provide average systemic exposures to telmisartan &gt;100 times and &gt;25 times, respectively, the systemic exposure in humans receiving the MRHD (80 mg/day).</p>
Short-term studies or medium-term studies	<p>Hydrochlorothiazide</p> <p>Two-year feeding studies in mice and rats conducted under the auspices of the National Toxicology Program (NTP) uncovered no evidence of a carcinogenic potential of hydrochlorothiazide in female mice (at doses of up to approximately 600 mg/kg/day) or in male and female rats (at doses of up to approximately 100 mg/kg/day). The NTP, however, found equivocal evidence for hepatocarcinogenicity in male mice. (Micardis HCT, US SPL 2012)</p>
Additional studies	

<p>5) reproductive and developmental toxicity:</p>	<p><b>Telmisartan</b></p> <p>No drug-related effects on the reproductive performance of male and female rats were noted at 100 mg/kg/day (the highest dose administered), about 13 times, on a mg/m basis, the MRHD of telmisartan.</p> <p>This dose in the rat resulted in an average systemic exposure (telmisartan AUC as determined on day 6 of pregnancy) at least 50 times the average systemic exposure in humans at the MRHD (80 mg/day). (Micardis HCT, US SPL 2012)</p> <p><b>Hydrochlorothiazide</b></p> <p>Hydrochlorothiazide had no adverse effects on the fertility of mice and rats of either sex in studies wherein these species were exposed, via their diet, to doses of up to 100 and 4 mg/kg, respectively, prior to mating and throughout gestation. (Micardis HCT, US SPL 2012)</p>
<p>Effect on fertility and early embryonal development</p>	<p>Not reported</p>
<p>embryotoxicity</p>	<p>Not reported</p>
<p>Prenatal and postnatal toxicity</p>	<p>Not reported</p>
<p>Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated</p>	<p>Not reported</p>
<p>6) local tolerability</p>	<p>Telmisartan/HCTZ combination was generally well tolerated and treatment compliance was good. Discontinuations due to adverse events were low in treatment groups and all events considered by the investigators to be related to treatment were classified as nonserious. However, the tolerability profile of telmisartan/HCTZ combination seems to offer advantages compared with nifedipine GITS, especially in terms of a reduced incidence of ankle edema. Using drugs with low side effect profiles is becoming extremely important in treating hypertension, given the data that show poor compliance rates among hypertensive patients.</p> <p>This combination was well tolerated with only 3.9% of the total cases reporting mild adverse events like fatigue, dizziness, nausea, diarrhoea etc. The laboratory values were within normal limits.</p> <p>Fixed dose combination of</p>



	<p>telmisartan/hydrochlorothiazide (40 mg/12.5 mg) once daily has a significant therapeutic effect and a good tolerability profile in adult Indian patients with mild to moderate hypertension.</p> <p>The tolerability of telmisartan and telmisartan plus HCTZ was rated as 'very good' by 87.3% (753/863); as 'good' by 6.6% (57/863); and as 'bad' by &lt;1% (1/863). The percentage of patients with any adverse event was 0.8% (7/863); the most commonly reported adverse events (all 0.2%) were anguish, diarrhea, dyspnea, headache, palpitations and shortness of breath. Only one treatment-related adverse event (dermatosis) was reported. Of those patients who received concomitant ACE inhibitor therapy, only 0.8% (2/250) reported adverse events.</p>
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (formation of antibodies)	Not reported
immunotoxicity	Not reported
study of mechanisms of action	Not reported
drug dependence	Not reported
metabolite toxicity	Not reported
impurity toxicity	Not reported
other	An environmental risk assessment showing no significant concerns for the aquatic compartment due to the use of telmisartan/hydrochlorothiazide tablets. (MicardisPlus, Scientific Discussion 2002)
5. Conclusions regarding preclinical study	The pharmacodynamics of both Telmisartan and Hydrochlorothiazide (HCTZ) are both well characterised. The studies for telmisartan included in vitro and in vivo studies in rodents, guinea pigs, rabbits and dogs. Repeated administration of 3 mg/kg/day of telmisartan for 5 days to conscious, chronically instrumented spontaneously hypertensive rats (SHR) reduced mean arterial blood pressure (MAP) significantly and persistently with a maximum decrease in MAP of about 36 mmHg. HCTZ reduced blood pressure in volume-dependent and in salt-induced hypertension, as well as in renin-dependent

	<p>hypertensive rat models. Genotoxicity assays did not reveal any telmisartan-related effects at either the gene or chromosome level. There was no evidence of carcinogenicity when telmisartan was administered in the diet to mice and rats for up to 2 years. Two-year feeding studies in mice and rats conducted under the auspices of the National Toxicology Program (NTP) uncovered no evidence of a carcinogenic potential of hydrochlorothiazide in female mice.</p>
--	--

Applicant (Registration  
Certificate holder)

*Kusuma*  
4.2.2020

Kusuma Devi

Associate Vice President - Regulatory Affair

КОПІЯ ВІДП. Д

Додаток 29  
 до Наказу про проведення експертизи  
 реєстраційних матеріалів на лікарські  
 засоби, що подаються на  
 державну реєстрацію (повторну  
 реєстрацію), а також  
 експертизи матеріалів про внесення  
 змін у реєстраційні матеріали  
 протягом строку дії  
 реєстраційного свідоцтва  
 (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження, версія 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва):	<b>АРБИТЕЛЬ Н</b> <b>Таблетки 80/25 мг</b>
1) тип лікарського засобу, для якого була проведена або запланована реєстрація	<b>Генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, то обґрунтуйте. Оскільки це універсальний додаток, доклінічні дослідження не потрібні, і жодне не було виконано.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Фармакодинаміка як телмісартану, так і гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) добре охарактеризована. Дослідження для телмісартану включили лабораторні та природні умови дослідження на гризунах, морських свинках, кроликах і собаках. Дані лабораторних досліджень підтвердили, що телмісартан є потужним специфічним антагоністом рецептора ангіотензину II підтипу 1 (AT1) (K<sub>i</sub> = 3,7 нм). Повторне введення 3 мг / кг / добу телмісартану протягом 5 днів свідомим, хронічно інструментованим спонтанно гіпертензивним щурам (СГЩ) достовірно і стійко знижувало середній артеріальний тиск (САТ) з максимальним зниженням САТ приблизно на 36 мм рт.ст. Телмісартан індукував підвищення як активності реніну в плазмі, так і концентрації ангіотензину II в плазмі.</p> <p>ГХТЗ знижував артеріальний тиск у об'ємно-залежної і сольово-індукованої гіпертензії, а</p>

	також в ренінозалежних гіпертензивних моделях щурів. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)
2) вторинна фармакодинаміка	<p><b>Телмісартан</b></p> <p>Протизапальна активність телмісартану і розувастатину окремо і в комбінації оцінюється при каррагеніловому набряку лапи у щурів; формаліновому артриті у щурів, у всіх цих випробуваннях компаратором є аспірин.</p> <p>При каррагеніловому набряку лапи розувастатин і телмісартан проявляли протизапальну активність, в той час як комбінована група володіла значною активністю, у порівнянні з аспірином. При формаліновому артриті всі групи показали більш ніж 60% інгібування запалення, в той час як комбінована група і аспірин показали більш ніж 80% інгібування.</p> <p>Ці результати показують, що розувастатин мав більш протизапальний ефект, ніж телмісартан, але виявилася, що комбінація цих препаратів володіє значною активністю, у порівнянні з аспірином. Таким чином, ці препарати мають потенціал в якості ад'ювантів або автономних препаратів при співіснуючих запальних розладах і дисліпідемії, гіпертонії. (Anand S et al, 2014)</p> <p><b>Гідрохлортіазид</b></p> <p>Результати дослідження показують, що гідрохлоротіазид покращує ремоделювання серця так само ефективно, як спіронолактон, знижуючи рівень прозапальних цитокінів та інгібуючи сигнальний шлях ТФР-β при постміокардіальній застійній серцевій недостатності. Крім того, дія препаратів на сигнальний шлях ТФР-β, ймовірно, є результатом інгібованої експресії ТФР-β і R-Smads, а не підвищеної інгібуючої експресії Smad7. (Jinghong Luo et al., 2011)</p>
3) фармакологія безпеки	<p><b>Телмісартан</b></p> <p>У доклінічних дослідженнях безпеки, дози опромінення, у порівнянні з такими в клініко-терапевтичному діапазоні, викликали зниження показників червоних тілець (еритроцити, гемоглобін, гематокрит), зміну ниркової гемодинаміки (підвищення вмісту азоту сечовини і креатиніну в крові), а також підвищення вмісту калію в сироватці крові у тварин з нормальних кров'яним тиском. У собак</p>

	<p>спостерігалися дилатація і атрофія ниркових каналців. Пошкодження слизової оболонки шлунка (ерозія, виразки або запалення) також відзначалося у щурів і собак. Ці фармакологічно побічні небажані ефекти, відомі з доклінічних досліджень з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністами рецепторів ангіотензину II, були знешкоджені пероральним введенням фізіологічного розчину.</p> <p>У обох видів спостерігалось підвищення активності реніну плазми та гіпертрофія / гіперплазія ниркових юкстагломерулярних клітин. Ці зміни, також є класовим ефектом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, скоріш за все, не мають клінічного значення. (Телмісартан, Коротка характеристика 2010, )</p> <p><b>Гідрохлортіазид</b></p> <p>У доклінічних дослідженнях безпеки, виконаних з одночасним введенням телмісартану та гідрохлортіазиду у щурів і собак з нормальним кров'яним тиском, дози опромінення, у порівнянні з такими в клінічному терапевтичному діапазоні, не викликали додаткових результатів, які ще не спостерігалися при введенні однієї з цих речовин. Отримані токсикологічні дані, скоріш за все, не мають ніякого відношення до терапевтичного використання людини.</p> <p>Дослідження з гідрохлортіазидом показали двозначні докази генотоксичного або канцерогенного ефекту в деяких експериментальних моделях. Однак, великий людський досвід з гідрохлортіазидом не зумів показати зв'язок між своєю користю і зростанням новоутворень. (Actelsar HCT, SPC, 2014)</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Метопролол сукцинат, кардіоселективний <math>\beta</math>-блокатор і телмісартан, блокатор ангіотензинових рецепторів вводили перорально, як окремо, так і в комбінації щурам-альбіносам Wistar для оцінки їх фармакокінетики, фармакодинаміки та пероральної токсичності повторної дози (28 днів). Фармакокінетичне дослідження проводили шляхом аналізу концентрації препарату в плазмі крові за розробленим і перевіреним методом LC-MS/MS після</p>

	<p>перорального введення метопрололу сукцинату і телмісартану в дозі 2,5 мг/кг і 2,0 мг/кг відповідно, як окремо, так і в комбінації. Антигіпертензивну активність метопрололу сукцинату та телмісартану у зазначених вище дозі та способі оцінювали на штучно індукованій артеріальній гіпертензії у лабораторних тварин. При повторному пероральному дослідженні токсичності дози метопрололу сукцинат (60, 120 і 240 мг/кг/добу) і/або телмісартан (12, 24 і 48 мг/кг / добу) вводили тваринам протягом 28 днів з подальшим відновним періодом 14 днів. Фармакокінетичні дані виявили ймовірну відсутність будь-якої фармакокінетичної взаємодії при сумісному застосуванні. Поліпшення ефекту зниження артеріального тиску спостерігалось при комбінованій терапії. Крім того, токсична дія, отримана при високих дозах у кожній групі лікування, була минущою і оборотною, і не спостерігалось жодних ознак адитивних токсичних дій за супутнього введення. (Nandi U et al., 2013)</p> <p><b>Гідрохлортіазид</b></p> <p>Спільне введення екстракту гібіскуса (екстракт <i>H. sabdariffa</i>) з ГХТ (гідрохлоротіазидом) викликало значне збільшення обсягу виділеної сечі і призводило до зниження рН сечі і концентрації іонів натрію, бікарбонату і хлориду. (Okechukwu O. Ndu et al., 2011)</p> <p>З цього дослідження можна зробити висновок, що екстракт зеленого чаю в поєднанні з ГХТЗ (гідрохлоротіазидом) показав значне підвищення в сечогінній активності. Найбільш важливим спостереженням цього дослідження є те, що навіть якщо комбінація збільшує діуретичний потенціал, вона відповідає за зниження втрати калію в сечі, що знижує ймовірність гіпокаліємії. (Manodeep Chakraborty et al., 2014)</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не виконувалися, оскільки це універсальний додаток.
2) всмоктування	Телмісартан швидко всмоктувався після прийому всередину у всіх видів (значення $t_{max}$ становили 2 години у мишей, щурів і собак і 7 годин у кроликів). Біодоступність склала 56-

	<p>75% у мишей, 66% у щурів і 14-22% у собак. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)</p> <p>Для оцінки фармакокінетичних параметрів гідрохлоротіазиду у плазмі крові щурів використовували некомпартментну модель. Після перорального введення препарату пікова концентрація в плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягалася в момент досягнення максимальної концентрації (T<sub>max</sub>: 1.10 годин). (Shankar Ganesh Gadepalli et al., 2014)</p>
3) розподіл	<p>Зв'язування телмісартану з білками плазми крові високе (99,0-99,6%). Ступінь зв'язування білків плазми був аналогічним у щурів і людей, при цьому близько 0,4% телмісартану залишалось незв'язаним. Об'єм розподілу телмісартану був приблизно в 3-5 разів вищим порівняно із загальним вмістом води організму (5,3 л / кг у щурів, 1,7-3 л / кг у собак), що свідчить про переважний розподіл продукту в тканині. (Наукова Дискусія, 2003)</p> <p>Печінкові проби з різних частин в кінці інфузії відбирали у кожного щура і аналізували на концентрацію препарату методом ВЕРХ. Розподіл гідрохлортіазиду (ГХТЗ) в різних макрорегіонах є досить однорідним. Наведені вище результати вказують на те, що препарати, не ускладнені печінковим метаболізмом, можуть мати тенденцію до більш однорідного розподілу. (Magdy H. Abdelhameed et al., 1993)</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм телмісартану був подібний у всіх видах і складався головним чином з глюкуронідування до 1-О-ацилглюкуроніду. Телмісартан глюкуронідований членом сім'ї UGT1-гена УДФ-глюкуронілтрансфераз-. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)</p> <p>Гідрохлоротіазид (ГХТЗ) не метаболізується в будь-якій значній мірі з більшою частиною дози, що виділяється незміненою в сечі, і що не повідомлялося про відповідні фармакокінетичні взаємодії між ГХТЗ та іншими препаратами, особливо через ферменти СYP450. (AUS PAR, 2010)</p>
5) виведення	<p>Основним шляхом виведення перорально або внутрішньовенно введеного телмісартану було через фекалії (&gt;98% дози) через біліарне виведення 1-о-ацилглюкуроніду телмісартану. Тільки дуже невелика кількість (&lt;1%) дози піддалася нирковій елімінації. Основна частина з'єднання виводиться протягом 24 годин після внутрішнього прийому. Не менше 61% пероральної дози виводиться у незміненому</p>

	<p>вигляді протягом 48 годин. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)</p> <p>Гідрохлортіазиди не метаболізуються, але швидко виводяться нирками. Не менше 61% пероральної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 48 годин. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Сумісне введення екстракту гібіскусу (екстракт <i>H. sabdariffa</i>) з ГХТ (гідрохлоротіазидом) збільшувало і подовжувало концентрацію в плазмі, середню площу під кривою концентрація-час і об'єм розподілу ГХТ, що досягається за 24-годинний період відбору проб. (Okechukwu O. Ndu et al., 2011)</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність при разовому застосуванні	<p>Токсикологічний профіль телмісартану і гідрохлоротіазиду був вивчений в пероральних і внутрішньовенних одноразових дослідженнях токсичності на щурах і мишах, пероральних дослідженнях токсичності на щурах та собаках, 26-тижневих пероральних дослідженнях токсичності на щурах та собаках і дослідженні токсичної дії на розвиток у щурів. У всіх цих дослідженнях використовувалися рівні дози, які повністю досліджували потенційну токсичність комбінації телмісартан / гідрохлоротіазид.</p> <p>Гостра пероральна токсичність телмісартану в поєднанні з гідрохлоротіазидом була низькою у щурів і мишей. В обох видів максимальна не смертельна доза, мінімальна смертельна доза та приблизна смертельна доза (ПСД) перевищували 2000 мг / кг. Поєднання телмісартану з гідрохлоротіазидом була тільки помірно токсичним після одноразового внутрішньовенного введення щурам і мишам. Додавання гідрохлоротіазиду не змінило токсичність телмісартану, що спостерігалася після перорального та внутрішньовенного введення. (Наукова Дискусія, 2003)</p>
2) токсичність повторних доз	<p>Повторні, пероральні дози телмісартану з гідрохлоротіазидом і без нього протягом 26 тижнів у щурів викликали виражене і стійке дозозалежне зниження артеріального тиску без рефлекторної тахікардії. При 50 мг / кг телмісартану додавання гідрохлоротіазиду чинило адитивний вплив на дію зниження артеріального тиску, спричинену телмісартаном. Клінічні лабораторні та</p>



	<p>гістопатологічні зміни були подібні до спостережуваних у попередніх дослідженнях токсичності у щурів з телмісартаном окремо. По суті, при додаванні гідрохлоротіазиду не спостерігалось ніяких нових токсичних дій.</p> <p>У собак повторні пероральні дози телмісартану з гідрохлоротіазидом, що вводилися протягом 26 тижнів, були пов'язані з нефротоксичністю, що узгоджується з результатами попередніх досліджень тільки з телмісартаном. Додавання 0,63 мг / кг гідрохлоротіазиду до 4 мг/кг телмісартану не збільшувало ниркову токсичність, тоді як сумісне введення 1,25 мг/кг гідрохлоротіазиду значно збільшувало токсичність. Загострення нефротоксичності у цього виду може бути покращено додаванням фізіологічного розчину. (МікардісПлюс, Монографія Продукту 2013)</p>
<p>3) генотоксичність: в лабораторних умовах</p>	<p>Телмісартан</p> <p>Аналізи генотоксичності не виявили будь-яких пов'язаних з телмісартаном дій ні на рівні генів, ні на рівні хромосом. Ці аналізи включали бактеріальні тести на мутагенність з сальмонелою і E. coli (Ames), тест на мутацію гена з клітинами китайського хом'яка V79, цитогенетичний тест з лімфоцитами людини і тест на мікроядра миші.</p> <p>Гідрохлортіазид</p> <p>Гідрохлоротіазид не був генотоксичним в лабораторних умовах в аналізі мутагенності палички Бреслау TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 і TA 1538 і в тесті яєчників китайського хом'яка (ЯКХ) на хромосомні аберації або в природних умовах в аналізах з використанням хромосом зародкових клітин миші, хромосом кісткового мозку китайського хом'яка і геном зціпленої зі статтю рецесивної леталі дрозофіли. Позитивні результати тесту були отримані в аналізі сестринського хроматидного обміну ЯКХ (кластогенність), в аналізі клітини лімфоми миші (мутагенність), і в аналізі нерозходження Aspergillus nidulans. (Мікардіс ГХТ, СЕП США 2012)</p>
<p>у природних умовах (у тому числі донарахування з токсикокінетики)</p>	<p>Не повідомлялося</p>

4) канцерогенність:	
Довгострокові дослідження	Не було ніяких доказів канцерогенності, коли телмісартан вводили в раціон мишам і щурам протягом 2 років. Найбільші дози, що вводилися мишам (1000 мг/кг/добу) і щурам (100 мг/кг/добу), складають на основі мг/м приблизно 59 і 13 разів відповідно максимальну рекомендовану людську дозу (МРДЛ) телмісартану. Було показано, що ці ж дози забезпечують середній системний вплив телмісартану >100 та >25 разів, відповідно, системний вплив у людей, які отримують МРДЛ (80 мг/добу).
Короткострокові або середньострокові дослідження	<b>Гідрохлортіазид</b> Дворічні дослідження годування мишей і щурів, проведені під егідою Національної токсикологічної програми (НТП), не виявили ознак канцерогенного потенціалу гідрохлоротіазиду у самок мишей (в дозах до 600 мг/кг/добу) або у самців і самок щурів (в дозах до 100 мг/кг/добу). НТП, однак, знайшла двозначний доказ гепатокарциногенності у самців мишей. (Мікардіс ГХТ, СЕП США 2012)
Додаткові дослідження	
5) репродуктивна та ембріотоксичність:	<b>Телмісартан</b> При введенні телмісартану в дозі 100 мг/кг/добу (найбільша введена доза), приблизно 13 разів, на основі мг/м, не відзначалося впливу препарату на репродуктивну функцію самців і самок щурів. Ця доза у щурів призводила до середнього системного впливу (телмісартан АUC, як визначено на 6-й день вагітності), що принаймні в 50 разів перевищує середній системний вплив у людей при МРДЛ (80 мг/добу). (Мікардіс ГХТ, СЕП США 2012) <b>Гідрохлортіазид</b> Гідрохлоротіазид не чинив негативного впливу на фертильність мишей і щурів будь-якої статі в дослідженнях, де ці види піддавалися впливу через їх раціон, доз до 100 і 4 мг/кг відповідно до спаровування і протягом вагітності. (Мікардіс ГХТ, СЕП США 2012)

Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не повідомлялося
ембріотоксичність	Не повідомлялося
Пренатальна і постнатальна токсичність	Не повідомлялося
Дослідження, в яких препарат вводили потомству (незрілим тваринам) та/або оцінювався віддалений ефект	Не повідомлялося
б) місцева переносимість	<p>Комбінація телмісартану/ГХТЗ в загальному добре переносилась, та дотримання режиму лікування було відповідним. Припинення лікування через побічні реакції було нечастим у групах лікування, а всі випадки, що розглядалися випробовувачами як такі, що стосуються лікування, були класифіковані як несерйозні. Тим не менше, профіль переносимості комбінації телмісартану/ГХТЗ має переваги, порівняно з ніфедипіном ГІТС, особливо стосовно зменшення випадків захворюваності набряком щиколотки.</p> <p>Застосування лікарських засобів з профілями низької частоти побічних реакцій стає все більш важливим у лікуванні гіпертензії, з урахуванням даних, що демонструють низьке дотримання режиму лікування серед пацієнтів з гіпертензією.</p> <p>Ця комбінація добре переносилась лише 3,9% усіх досліджуваних, продемонструвавши такі легкі побічні реакції, як втомлюваність, головокружіння, нудота, діарея тощо.</p> <p>Лабораторні показники були в межах норми.</p> <p>Фіксована доза комбінації телмісартану/ГХТЗ (40 мг/12,5 мг) 1 раз на добу має значний терапевтичний ефект та добру переносимість у дорослих пацієнтів Індії з помірною гіпертензією.</p> <p>87, 3% (753/863) досліджуваних оцінили переносимість телмісартану та телмісартану в комбінації з ГХТЗ як «дуже добру»; 6,6% (57/863) - як «добру»; &lt;1% (1/863) – як «погану». Відсоток пацієнтів з будь-якими побічними реакціями становила 0,8% (7/863); найбільше повідомлялося про наступні (всього 0,2%): біль, діарея, утруднене дихання, головний біль, прискорене серцебиття і задишка. Було повідомлено лише про одну</p>

	побічну реакцію, що виникла внаслідок лікування (дерматоз). З усіх пацієнтів, що отримували супутню терапію інгібітором АПФ, лише 0,8% (2/250) повідомили про побічні реакції.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не повідомлялося
імунотоксичність	Не повідомлялося
вивчення механізмів дії	Не повідомлялося
наркотична залежність	Не повідомлялося
токсичність метаболітів	Не повідомлялося
токсичність домішок	Не повідомлялося
інше	Оцінка екологічного ризику не виявила істотних побоювань щодо водного середовища у зв'язку з використанням таблеток телмісартану / гідрохлоротіазиду. (МікардісПлюс, Наукова Дискусія 2002)
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	Фармакодинаміка як телмісартану, так і гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) добре охарактеризована. Дослідження для телмісартану включили лабораторні та природні умови дослідження на гризунах, морських свинках, кроликах і собаках. Повторне введення 3 мг / кг / добу телмісартану протягом 5 днів свідомим, хронічно інструментованим спонтанно гіпертензивним щурам (СГЩ) достовірно і стійко знижувало середній артеріальний тиск (САТ) з максимальним зниженням САТ приблизно на 36 мм рт.ст. ГХТЗ знижував артеріальний тиск у об'ємно-залежної і сольово-індукованої гіпертензії, а також в ренінозалежних гіпертензивних моделях щурів. Аналізи генотоксичності не виявили будь-яких пов'язаних з телмісартаном дій ні на рівні генів, ні на рівні хромосом. Не було ніяких доказів канцерогенності, коли телмісартан вводили в раціон мишам і щурам протягом 2 років. Дворічні дослідження годування мишей і щурів, проведені під егідою Національної програми токсикології (НПТ), не

21

	виявили жодних доказів канцерогенного потенціалу гідрохлоротіазиду у самок мишей.
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
свідоцтва)

/підпис/ 04.02.2020

(підпис)

Кусума Деві

Заступник віце-президента з регуляторних питань



del

Annex 30  
to the Order of expert evaluation conduction  
of registration materials on medicinal  
products submitted to state  
registration (re-registration), as well as  
expert evaluation of materials on making  
amendments to registration materials  
during validity term of  
Registration Certificate  
(point 4 section IV)

**REPORT**  
**on clinical trial, Version 2**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	<b>ARBITEL H</b> <b>Tablets 80/25 mg</b>
2. Applicant	Micro Labs Limited
3. Manufacturer	Plot No. S.155 to S.159 & N 1 Verna Industrial Estate, Phase III & Phase IV, Verna Salcette, In-403 722, India
4. Conducted studies:	yes    no    if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	<b>Generic</b>
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	AN OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO-TREATMENT, THREE PERIOD, THREE-SEQUENCE, SINGLE ORAL DOSE, CROSSOVER, PARTIAL REPLICATE BIOEQUIVALENCE STUDY OF TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS 80 mg/25 mg OF MICRO LABS LIMITED, INDIA COMPARING WITH MICARDISPLUS® 80 mg/25 mg TABLETTEN TELMISARTAN/HYDROCHLOORTHIAZIDE OF BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DUISLAND IN HEALTHY, ADULT, HUMAN SUBJECTS UNDER FASTING CONDITIONS

KOTIA BPTA

6. Clinical trial phase	Phase-I (Bioequivalence)
7. Period of clinical trial conduction	Period-I : 24 June 2015 to 30 June 2015 Period-II : 06 July 2015 to 12 July 2015 Period-III : 18 July 2015 to 24 July 2015
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	69
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p><b>Efficacy:</b> To compare the bioavailability and characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test product (Telmisartan and Hydrochlorothiazide Tablets 80 mg/25 mg, Manufactured by: Micro Labs Limited, India) relative to that of reference product [MicardisPlus® 80 mg/25 mg tabletten telmisartan/hydrochlorothiazide; MAH/ Licensed from: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland] in healthy, adult, human subjects under fasting conditions and to assess the bioequivalence.</p> <p><b>Safety:</b> To monitor the adverse events and to ensure the safety of the subjects.</p>
11. Design of clinical trial	Open label, balanced, randomized, two-treatment, three-period, threesequence, single oral dose, crossover, partial replicate bioequivalence study.
12. Main criteria for enrollment	<p>The inclusion criteria as per the protocol were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-smoking, Healthy adult human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive) living in and around Ahmedabad city or western part of India.</li> <li>• Having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 to 30.0 (both inclusive), calculated as weight in kg / height in m<sup>2</sup>.</li> <li>• Not having any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluations, 12-lead ECG and chest x-ray (postero-anterior view) recordings.</li> <li>• Able to understand and comply with the study procedures, in the opinion of the investigator.</li> <li>• Able to give voluntary written informed consent</li> </ul>

	<p>for participation in the trial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In case of female subjects:           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Surgically sterilized at least 6 months prior to study participation</li> </ul> </li> <li>Or           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> If of child bearing potential is willing to use a suitable and effective double barrier contraceptive method or intra uterine device during the study.</li> </ul> </li> <li>And           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pregnancy test must be negative.</li> </ul> </li> </ul>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS, ORAL, 80 mg/25 mg
14. Reference product, dose, method of administration, strength	MicardisPlus® (telmisartan/hydrochlorothiazide), ORAL, 80 mg/25 mg
15. Concurrent therapy	<p>Tablet Norflox - Norfloxacin 400 mg</p> <p>Tablet Combiflam - Ibuprofen 400 mg, Paracetamol 325 mg</p> <p>Tablet Rantac - Ranitidine 150 mg</p> <p>Tablet Moxikind CV - Amoxicillin 500 mg, Clavulanic Acid 125 mg</p>
16. Criteria for efficiency assessment	<p><b>Efficacy:</b> Efficacy was primarily assessed by the pharmacokinetic properties of the test and reference formulations by measurement of plasma concentration in Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p> <p>The following pharmacokinetic parameters were calculated:</p> <p>Primary pharmacokinetic parameters:</p> <p>C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub></p> <p>Secondary pharmacokinetic parameters:</p> <p>AUC<sub>0-∞</sub>, T<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC_%Extrap_obs and (AUC<sub>0-t</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>)*100 (%)</p>
17. Criteria for safety assessment	<p>Subjects were monitored throughout the study period for adverse events. They were instructed to bring to the notice of the nurse, clinical custodian or the doctor, any adverse event that occurred during their stay at the clinical facility.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A physician was available within the clinical</li> </ul>



facility whenever the subjects were housed (from check-in to check-out in each period) and at the end of the study (i.e. after the last ambulatory sample of Period-III). A physician was always available at the time of ambulatory samples in each period. A consultant physician was always available on call during the study period. Subjects met the criteria for enrolment in the study.

- Clinical examination of the subjects including recording of oral body temperature and vital signs (sitting blood pressure and radial pulse) were done at screening, after check-in, before check-out in each period and at the end of the study (i.e. after the last ambulatory sample of Period-III). The clinical examination before check-out in each period could start 120 minutes prior to the scheduled time of check-out of each subject.

- Vitals (sitting blood pressure and radial pulse) were recorded during each clinical examination, prior to administration of IMP and at 01, 06, 08 and 10 hours post-dose after administration of IMP in each period.

**Note:** Vitals of 01 and 06 hours were performed in supine position at bed side.

Vitals at 08 hours post-dose were measured first in supine position and then after at least 03 minutes in standing position to assess the orthostatic hypotension.

- All post-dose vital signs measurements were recorded within  $\pm$  40 minutes from the scheduled time except + 40 minutes of scheduled time in case of 08 hours post-dose vital of each subject.

- Subjects with orthostatic hypotension were ruled out at the time of screening.

- Sitting blood pressure was at least 110/70 mm Hg and pulse rate not less than 60 or more than 100 beats per minute at the time of screening.

- Prior to the dose administration in each period, none of the subjects had a predose sitting blood pressure of less than 100/64 mm Hg or pulse rate of less than 60 or more than 100 beats per minute.

- Subjects were informed to refrain from driving or operating machinery, who experienced dizziness or somnolence during the entire study period.

- Chest x-ray (during the last 6 months) (postero-anterior view) and 12-lead ECG were performed during screening.

- Subjects were questioned for well-being at the time of clinical examinations, at the time of ambulatory samples and during recording of vital signs in each

	<p>period.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Laboratory assessments were done at the time of screening. Scan for drugs of abuse and breath test for alcohol consumption were done prior to check-in of each period.</li> <li>· Hematology and biochemistry (except random glucose, sodium, potassium and chloride) were done at the end of the study (i.e. after the last ambulatory sample of Period-III) to assess the post-study safety.</li> </ul> <p><b>Note:</b> All the activities including sampling and vital signs at least for the first 08 hours were carried out at bedside.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Subjects were instructed not to participate in other clinical trial or donate blood anywhere else during the study.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics were to be calculated and reported for all pharmacokinetic parameters of Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p> <p>The ln-transformed pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> were subjected to Analysis of Variance (ANOVA) for Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p> <p>Each analysis of variance was to be included calculation of least-squares means, the difference between adjusted formulation means and the standard error associated with this difference.</p> <p>An F-test was to be performed to determine the statistical significance of the effects involved in the model at a significance level of 5% (alpha=0.05).</p> <p>The power of the study to detect 20% difference between the test and reference formulations was to be calculated and reported for ln-transformed pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> for Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p> <p>Ratio of geometric least squares means of test and reference formulation was to be calculated and reported for ln-transformed pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> for Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p> <p>Intra-subject variability of reference product was to be calculated for ln-transformed pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> for Telmisartan and Hydrochlorothiazide.</p>
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<p>The mean ± SD of age, height, weight and BMI of 68 subjects (Subject Nos. 1001- 1026, 2027, 1028-1043 and 1045-1069), who were dosed in the study and 63 subjects (Subject Nos. 1001-1009, 1011-1026, 2027, 1028-1041, 1043, 1045-1052, 1054-1058, 1060-1061 and 1063-1069) who were included in the BE</p>

	<p>evaluation are as follows:</p> <p>Gender: Male Age: 31.9 ± 6.30 Race: Indian Height: 167.44 ± 5.944 Weight: 64.505 ± 8.7656 BMI: 23.023 ± 3.0051</p>
20. Results of efficiency	<p>Test Product-T when compared with the Reference Product-R meets the bioequivalence criteria with respect to Cmax and AUC0-t for Telmisartan and Hydrochlorothiazide under fasting conditions as per criteria set in the protocol.</p>
21. Results of safety	<p>Four (04) adverse events (AEs) were reported by four (04) subjects during the conduct of the study. Two (02) AEs were reported in Period-I and two (02) AEs were reported during post-study safety assessment of the study.</p> <p>Three (03) AEs were reported in subjects after administration of Reference Product-R and one (01) AE was reported in subject after administration of Test Product-T.</p> <p>All the AEs were mild in nature and the subjects were followed up until resolution of their AEs except one (01) AE, which was ongoing and the subject was lost to followup.</p> <p>The causality assessment was judged as possible for three (03) AEs and as unlikely for one (01) AE.</p> <p>There were no deaths and serious AEs reported during the conduct of the study.</p> <p>However, out of the total reported four (04) AEs, two (02) AEs were significant. The subjects were withdrawn from the study on medical grounds. They were treated appropriately and followed up until resolution of their AEs. The causality assessment was judged as possible for one (01) AE and as unlikely for other AE.</p>
22. Conclusion (assessment)	<p>Test Product-T when compared with the Reference Product-R meets the bioequivalence criteria with respect to Cmax and AUC0-t for Telmisartan and Hydrochlorothiazide under fasting conditions as per criteria set in the protocol.</p> <p>Data from this study demonstrated that the test and the reference products were well tolerated. Four (04) AEs were reported by four (04) subjects during the conduct of the study, out of which two (02) AEs</p>

	<p>were significant. There were no deaths or serious AEs during the conduct of the study. There were no clinically significant findings in the vital signs assessment or the laboratory tests in any of the subjects in the study except for Subject Nos. 1049 and 1063. They had abnormal laboratory values during post-study safety assessment. Adverse events were recorded for the same and they were followed up until AE resolution except for Subject No. 1063. He did not report for his AE follow-up and was not traceable even after several attempts and hence he was considered to be lost to follow-up. Moreover, Subject No. 1062 did not report for his post-study safety assessment even after repeated follow-ups and hence, he was considered to be lost to follow-up.</p>
--	--

Applicant (Registration Certificate holder)

*Kusuma*  
4.2.2020

Kusuma Devi

Associate Vice President - Regulatory Affair

КОПИЯ ВСТА  
*[Signature]*

Додаток 30  
до Наказу про проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на  
державну реєстрацію (повторну  
реєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін у реєстраційні матеріали  
протягом строку дії  
реєстраційного свідоцтва  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічні дослідження, версія 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва)	<b>АРБИТЕЛЬ Н</b> <b>Таблетки 80/25 мг</b>
2. Заявник	Micro Labs Limited
3. Виробник	Мікро Лабс Лімітед, № ділянки S-155-S-159 та №1, Верна Індастріал Естейт, Фаза III та IV, Верна Салсет, Ін-403 722, Індія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ВІДКРИТЕ, ЗБАЛАНСОВАНЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ, НЕПОВНЕ ПОВТОРНЕ (РЕПЛІКАТИВНЕ) ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ОДНОРАЗОВОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДОЗИ З ДВОМА СХЕМАМИ ЛІКУВАННЯ, ТРЬОМА ПЕРІОДАМИ, ТРЬОМА ПОСЛІДОВНОСТЯМИ, ПРЕПАРАТУ ТЕЛМІСАРТАН І ГІДРОХЛОРОТІАЗИД ТАБЛЕТКИ 80 МГ/25 МГ КОМПАНІЇ МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, ІНДІЯ У ПОРІВНЯНІ З МІКАРДІСПЛЮС® 80 МГ/25 МГ ТАБЛЕТКИ ТЕЛМІСАРТАН/ГІДРОХЛОРОТІАЗИД КОМПАНІЇ БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНЕСНЛ ГМБХ, НІМЕЧЧИНА У ЗДОРОВИХ, ДОРОСЛИХ ЛЮДЕЙ НАТЩЕСЕРЦЕ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза-I (Біоеквівалентність)

7. Період проведення клінічних досліджень	Період-I : 3 24 червня 2015 року по 30 червня 2015 року Період-II : 3 06 липня 2015 по 12 липня 2015 року Період-III : 3 18 липня 2015 року по 24 липня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 69 фактична: 63
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Ефективність:</b> Порівняти біодоступність і охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (таблетки Телмісартан і Гідрохлоротіазид 80 мг/25 мг, що випускаються: Micro Labs Limited, Індія) по відношенню до референтного препарату [МікардісПлюс® 80 мг/25 мг таблетки Телмісартан / Гідрохлоротіазид; МАН/ ліцензія від: Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмБХ, Бінгер Штрассе. 173, D-55216 Інгельхайм-ам-Райн, Німеччина] проведених на здорових добровольцях натщесерце і для оцінки біоеквівалентності.</p> <p><b>Безпека:</b> Контролювати несприятливі події і забезпечувати безпеку здорових добровольців.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Підкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне, неповне повторне (реплікативне) дослідження біоеквівалентності із застосуванням одноразової пероральної дози з двома схемами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями.
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення згідно з протоколом були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Некурящі, здорові добровольці у віці від 18 до 45 років (обидва включно), що проживають у місті Ахмадабад і його околицях або в західній частині Індії.</li> <li>• Особи, які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (обидва включно), розрахований, як вага в кг/висота в м<sup>2</sup>.</li> <li>• Відсутність будь-яких істотних захворювань або клінічно значущих аномальних результатів під час обстеження, історії хвороби, клінічного огляду, лабораторних оцінок, 12-канальної ЕКГ і рентгенографії грудної клітини (вид ззаду-спереду).</li> <li>• Здатні розуміти і дотримуватися процедури дослідження, на думку дослідника.</li> <li>• Здатні дати добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</li> <li>• У випадку добровольців жіночої статі: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Хірургічна стерилізація не менше ніж за 6 місяців до участі в дослідженні</li> <li>Або</li> <li><input type="checkbox"/> Якщо жінки дітородного потенціалу готові використовувати відповідний і ефективний метод</li> </ul> </li> </ul>

	<p>подвійної бар'єрної контрацепції або внутрішньоматковий пристрій під час дослідження.</p> <p>Та</p> <p><input type="checkbox"/> Тест на вагітність повинен бути негативним.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ТЕЛМІСАРТАН ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИД</p> <p>Таблетки пероральні 80 мг / 25 мг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>МІКАРДІСПЛЮС® (телмісартан / гідрохлоротіазид), пероральні, 80 мг / 25 мг</p>
15. Супутня терапія	<p>Таблетки Норфлоркс - Норфлорксацин 400 мг</p> <p>Таблетки Комбіфлам - Ібупрофен 400 мг, Парацетамол 325 мг</p> <p>Таблетка Рантак - Ранітидин 150 мг</p> <p>Таблетка Моксікінд CV - Амоксицилін 500 мг, Клавуланова кислота 125 мг</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Ефективність:</b> Ефективність в першу чергу оцінювали за фармакокінетичними властивостями досліджуваних і референтних препаратів шляхом вимірювання концентрації в плазмі телмісартану і гідрохлоротіазиду.</p> <p>Були розраховані наступні фармакокінетичні параметри:</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub></p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: AUC<sub>0-∞</sub>, T<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC_%Extrap_obs та (AUC<sub>0-t</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>)*100 (%)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Здорових добровольців перевіряли протягом усього періоду дослідження на предмет небажаних явищ. Їм було доручено довести до відома медсестрами, клінічним доглядачем або лікарем, щодо будь-якої несприятливої події, що сталася під час їх перебування в клінічному закладі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікар був доступний в межах клінічної установи протягом всього періоду розміщення здорових добровольців (від реєстрації до виписки в кожному періоді) і в кінці дослідження (тобто після останньої амбулаторної вибірки Періоду-III). Лікар завжди був доступний під час амбулаторних проб в кожному періоді. Лікар-консультант завжди був доступний за викликом протягом періоду дослідження. Здорові добровольці відповідали критеріям зарахування на дослідження.</li> <li>• Було проведено клінічне обстеження здорових добровольців, що включало запис температури тіла в порожнині рота і показників життєдіяльності (артеріальний тиск в положенні сидячи і пульсація променевої артерії) при обстеженні, після реєстрації, перед випискою в кожному періоді і в кінці дослідження (тобто після останньої амбулаторної вибірки Періоду-III).</li> </ul>

Клінічне обстеження перед випискою у кожному періоді могло починатися за 120 хвилин до запланованого часу виписки кожного здорового добровольця.

- Показники життєдіяльності (артеріальний тиск у положенні сидячи і пульсація променевої артерії) реєстрували під час кожного клінічного обстеження, до введення ІМП і через 01, 06, 08 та 10 годин після введення ІМП у кожному періоді.

**Примітка:** Показники життєдіяльності після 01 та 06 годин були виконані в положенні лежачи на спині на ліжку.

Показники життєдіяльності через 08 годин після введення дози вимірювали спочатку в положенні лежачи, а потім щонайменше через 03 хвилини в положенні стоячи для оцінки ортостатичної гіпотензії.

- Всі вимірювання показників життєдіяльності після прийому дози реєструвалися протягом  $\pm 40$  хвилин від запланованого часу, за винятком  $+ 40$  хвилин від запланованого часу в разі 08 годин після прийому дози кожного здорового добровольця.

- Здорові добровольці з ортостатичною гіпотензією були виключені під час обстеження.

- Артеріальний тиск у положенні сидячи був не менше 110/70 мм рт.ст. і частота пульсу не менше 60 або більше 100 ударів в хвилину на момент обстеження.

- До введення дози в кожному періоді у жодного з здорових добровольців перед введенням дози в положенні сидячи не було артеріального тиску менше 100/64 мм рт.ст. або частоти пульсу менше 60 або більше 100 ударів в хвилину.

- Здоровим добровольцям, які відчували запаморочення або сонливість протягом усього періоду дослідження, було рекомендовано утримуватися від водіння машин.

- Під час обстеження виконували рентгенографію грудної клітини (протягом останніх 6 місяців) (вид ззаду-спереду) і 12-канальну ЕКГ.

- Здорові добровольці були опитані на предмет самопочуття під час клінічних обстежень, під час амбулаторних проб і під час реєстрації показників життєдіяльності в кожному періоді.

- Під час обстеження проводилися лабораторні дослідження. Обстеження на вживання наркотиків і дихальний тест на вживання алкоголю були зроблені до реєстрації кожного періоду.

- Гематологія і біохімія (за винятком рівня глюкози, натрію, калію і хлориду не натщесерце) були зроблені в кінці дослідження (тобто після останньої амбулаторної проби Періоду-III) для оцінки безпеки після дослідження.



	<p><b>Примітка:</b> Всі заходи, включаючи відбір проб і визначення показників життєдіяльності, принаймні протягом перших 08 годин, проводилися на ліжку.</p> <p>•Здорові добровольці були проінструктовані про те, що не можна брати участь в інших клінічних дослідженнях або здавати кров в іншому місці під час дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для всіх фармакокінетичних параметрів телмісартану і гідрохлоротіазиду повинні бути розраховані і представлені описові статистичні дані.</p> <p>Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-CT}</math> піддавалися дисперсійному аналізу (ANOVA) для телмісартану і гідрохлоротіазиду.</p> <p>Кожен дисперсійний аналіз повинен був включати обчислення середніх найменших квадратів, різницю між скорегованими середніми значеннями форм і стандартним середнім відхиленням, пов'язаним з цією різницею.</p> <p>F-тест повинен був бути виконаний для визначення статистичної значущості ефектів, що беруть участь в моделі на рівні значущості 5% (альфа=0,05).</p> <p>Потужність дослідження для виявлення 20 % різниці між досліджуваними і референтними препаратами повинна була бути розрахована і повідомлена для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для телмісартану і гідрохлоротіазиду.</p> <p>Для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для телмісартану і гідрохлоротіазиду було розраховано і повідомлено співвідношення геометричних найменших квадратів досліджуваного і референтного складу.</p> <p>Для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для телмісартану і гідрохлоротіазиду мала бути розрахована внутрішньосуб'єктна змінність референтного препарату.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середні <math>\pm</math> SD віку, зросту, ваги та ІМТ 68 здорових добровольців (добровольці № 1001-1026, 2027, 1028-1043 та 1045-1069), які отримували дози в дослідженні та 63 здорові добровольці (добровольці № 1001-1009, 1011-1026, 2027, 1028-1041, 1043, 1045-1052, 1054-1058, 1060-1061 і 1063-1069), які були включені в оцінку БЕ, наступні:</p> <p>Стать: Чоловіча  Вік: <math>31,9 \pm 6,30</math>  Раса: Індієць  Зріст: <math>167,44 \pm 5,944</math>  Вага: <math>\pm 64,505 \ 8,7656</math>  ІМТ: <math>23,023 \pm 3,0051</math></p>
20. Результати ефективності	<p>Досліджуваний препарат-Д при порівнянні з референтним препаратом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності по відношенню до <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> для телмісартану і гідрохлоротіазиду натщесерце згідно з критеріями, встановленими в протоколі.</p>

21. Результати безпеки	<p>Було повідомлено про чотири (04) небажані явища (НЯ) в ході проведення дослідження чотирма (04) здоровими добровольцями. Два (02) НЯ були повідомлені в Період-I і два (02) НЯ були повідомлені під час оцінки безпеки дослідження після його проведення.</p> <p>Три (03) небажані явища були зареєстровані у здорових добровольців після введення референтного препарату-Р і одне (01) НЯ було зареєстроване у випробовуваних після введення референтного препарату-Р.</p> <p>Всі НЯ проходили в сприятливих умовах за своєю природою, і за здоровими добровольцями стежили до завершення їх НЯ, за винятком одного (01) НЯ, яке тривало, і здоровий доброволець був виключений із подальшого спостереження.</p> <p>Оцінка достовірності причинно-наслідкового зв'язку була проведена як можлива для трьох (03) НЯ і як малоймовірна для одного (01) НЯ.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті і тяжкого НЯ.</p> <p>Однак із загального числа зареєстрованих чотирьох (04) НЯ два (02) НЯ були значущими. Здорові добровольці були виключені із дослідження за медичними показаннями. Вони отримували лікування відповідним чином і нагляд до завершення НЯ. Оцінка достовірності причинно-наслідкового зв'язку була проведена як можлива для одного (01) НЯ і як малоймовірна для інших НЯ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Досліджуваний препарат-Д при порівнянні з референтним препаратом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності по відношенню до <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> для телмісартану і гідрохлоротіазиду натщесерце згідно з критеріями, встановленими в протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження показали, що досліджуваний та референтний препарати добре переносяться. Чотири (04) НЯ були повідомлені чотирма (04) здоровими добровольцями під час проведення дослідження, з яких два (02) НЯ були значущими. Під час проведення дослідження не було жодного випадку смерті або тяжкого НЯ. Клінічно значущих результатів в оцінці показників життєдіяльності або лабораторних аналізах у жодного із добровольців, за винятком здорових добровольців № 1049 і 1063, виявлено не було. Вони мали ненормовані дані лабораторних аналізів під час оцінки безпеки після дослідження. Небажані явища були зареєстровані у тих самих здорових добровольців, і за ними проводився нагляд до завершення НЯ, за винятком добровольця № 1063. Він не повідомив про своє подальше спостереження НЯ, і над ним не проводився нагляд навіть після декількох спроб, і тому він вважався виключеним для подальшого спостереження. Крім того, здоровий доброволець № 1062 не повідомив про свою оцінку безпеки після проведення</p>

	дослідження навіть після повторного спостереження, і, отже, він вважався виключеним із подальшого спостереження.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного свідоцтва)

/підпис/ 04.02.2020

(підпис)

Кусума Деві

Заступник віце-президента з питань реєстрації

