


Звіт про доклінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Ванатекс АН/Vanatex АН (Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид) 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик
2) Проведені випробування	___ Так X Ні
Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид є генеричною версією оригінального продукту: Ексфорж НСТ [®] , тому його неклінічні дослідження не проводились. Неклінічний огляд (модуль 2.4) підготовлений на підставі опублікованої наукової літератури.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (неклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового	
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	-

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg film-coated tablets
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Genetic product
2) Trials conducted	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide is generic version of original product: Exforge HCT® so no non-clinical studies have been conducted for this product. Non-clinical overview (module 2.4) has been prepared on the basis of published scientific literature.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	
2) Repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity:	
in vitro	
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	-

short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	


 Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
 83-200 Starogard Gdański, ul. Pełpińska 19
 tel. + 48 59/ 563 16 00, fax +48 59/ 562 23 53
 NIP 592-02-02-822
 REGON 190929369 40.1.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

(signature)

Jurij Markow


Regulatory Affairs Key Expert

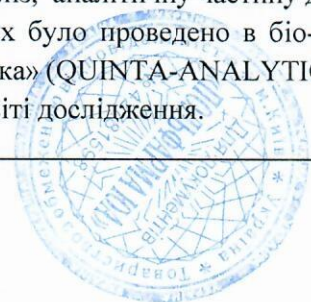
(full name)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВанатексАН 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	Фармацевтичний Завод «Польфарма» С.А.
3. Виробник	Фармацевтичний Завод «Польфарма» С.А.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> 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	Порівняльне рандомізоване відкрите перехресне лабораторне сліпе дослідження біодоступності препарату Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид 5 мг/160 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для Exforge НСТ® 5 мг/160 мг/25 мг з однократним введенням дози, що включає два періоди, за участі здорових добровольців в умовах натще. Код: 667/17
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1, група А: 09 травня – 13 травня 2018 р., застосування досліджуваного лікарського засобу 10 травня 2018 р. Період 1, група В: 14 травня – 18 травня 2018 р., застосування досліджуваного лікарського засобу 15 травня 2018 р. Період 2, група А: 27 травня – 31 травня 2018 р., застосування досліджуваного лікарського засобу 28 травня 2018 р. Період 2, група В: 01 червня – 05 червня 2018 р., застосування досліджуваного лікарського засобу 02 червня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	72 - включено, 68 – завершили дослідження (18 суб'єктів дослідження групи А, 50 суб'єктів дослідження групи В)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняння біодоступності випробуваних та референтних продуктів за участі здорових добровольців чоловіків та жінок в умовах натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Дозування: Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 5 мг/160 мг/25 мг Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Разова / багаторазова доза: разова доза Кількість періодів: 2 періоди Двоступеневий дизайн: немає Натще/після прийому їжі: натще Кількість суб'єктів дослідження: - Включено в дослідження: 72 - Завершили дослідження: 68 – Включено в фінальний статистичний аналіз AUC: 18 (ADP), 68 (VST), 50 (HCT) – Включено в фінальний статистичний аналіз C _{max} : 18 (ADP), 68 (VST), 50 (HCT)

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні та не годуючі грудьми жінки¹), віком від 18 до 55 років (на день підписання форми інформованої згоди). Кавказька раса. 2. Відсутність статусу курця або статус курця у минулому (щонайменше за 6 місяців до початку прийому першої дози). 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м² включно та маса тіла від 55 кг (у день скринінгу). 4. Суб'єкт дослідження присутній протягом всього періоду дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. За результатами скринінгу історії хвороби, фізикального огляду, оцінки життєво важливих показників (частота пульсу, систолічний та діастолічний кров'яний тиск і температура тіла) та реєстрації 12 загальноприйнятих відведень ЕКГ, скарги на стан здоров'я відсутні, самопочуття суб'єктів дослідження добре. Незначні відхилення за межі контрольних діапазонів були прийнятними, якщо дослідник вважав їх клінічно значущими. 6. На підставі певних лабораторних маркерів і клінічних даних стан здоров'я суб'єктів дослідження оцінений як добрий. Незначні відхилення за межі контрольних діапазонів були прийнятними, якщо дослідник вважав їх клінічно значущими. 7. Використання чоловіками та жінками ефективних засобів контрацепції протягом всього дослідження 2). 8. Громадянство Чехії.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлоротіазид Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/160 мг/25 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Exforge НСТ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг/160 мг/25 мг</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом дослідження заборонено приймати рецептурні лікарські засоби протягом 28 днів до початку дослідження - до прийому до першої дози препарату (крім контрацептивів, як визначено в Критеріях включення), а також заборонено приймати безрецептурні лікарські засоби за 14 днів до прийому першої дози. Ці обмеження також застосовувались до кожного періоду дослідження (у групі А до 72 годин після прийому дози періоду 2 дослідження, у групі В до 36 годин після прийому дози періоду 2 дослідження).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Для оцінки біоеквівалентності випробуваного та референтного лікарських засобів застосовували метод, ґрунтуючись на обчисленні 90% довірчих інтервалів (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів: C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану та гідрохлоротіазиду і C_{max}, AUC_{0-72} для амлодипіну досліджуваних препаратів:</p> <p>Препарати вважали біоеквівалентними, якщо 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану та гідрохлоротіазиду і C_{max}, AUC_{0-72} для амлодипіну досліджуваних лікарських засобів був у стандартних межах 80,00-125,00%</p>

	<p>Інші фармакокінетичні параметри амлодипіну, валсартану та гідрохлортіазиду будуть статистично оцінюватись в якості вторинних параметрів.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз несприятливих явищ, результатів лабораторно-інструментального обстеження та життєво важливих показників.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>C_{max}, AUC_{0-72} для амлодипіну разом з C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану та гідрохлортіазиду використовували в якості первинних фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану та гідрохлортіазиду і C_{max}, AUC_{0-72} для амлодипіну було виконано багатофакторний дисперсійний аналіз. При цьому в основу взяли модель із фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Достовірність впливу послідовності вивчали, приймаючи кількість суб'єктів дослідження, згрупованих в залежності від послідовності видів терапії, за величину похибки. Використовували 5% рівень значущості.</p> <p>В кожному випадку дисперсійний аналіз передбачав розрахунок середніх геометричних значень за методом найменших квадратів (МНК), скоригованих різниць середніх значень для різних видів терапії та відповідних стандартних помилок. Даний статистичний аналіз проведений за методикою побудови загальної лінійної моделі SAS[®]. Крім того, для оцінки впливу терапії використовували непараметричні критерії Вілкоксона та медіану ефективності лікування для t_{max}. Для кожного параметру обчислювали 90% довірчих інтервалів (ДІ), використовуючи середнє геометричне значення. Довірчі інтервали виражені у відсотках від середніх значень, отриманих методом найменших квадратів для референтного лікарського засобу.</p> <p>Для кожного параметру також розраховували відсоткове співвідношення середніх значень (досліджуваній лікарський засіб/референтний лікарський засіб), використовуючи значення МНК. Для логарифмічно перетворених параметрів також застосовувались середні геометричні значення (а саме аналогові значення МНК на підставі логарифмічно перетворених даних).</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу/референтного лікарського засобу застосовували метод, ґрунтуючись на обчисленні 90% довірчих інтервалів (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану та гідрохлортіазиду і C_{max}, AUC_{0-72} для амлодипіну досліджуваних препаратів, як первинних параметрів.</p> <p>Згідно з протоколом дослідження для цих параметрів 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%. Фармакокінетичний аналіз, аналітичну частину дослідження й статистичну обробку ФК даних було проведено в біо-аналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o.), та вони доступні в статистичному звіті дослідження.</p>



<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1" data-bbox="687 159 1366 450"> <thead> <tr> <th>Жіноча стать</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кіл-ть</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>36.5</td> <td>70.0</td> <td>168.8</td> <td>23.4</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>11.1</td> <td>10.4</td> <td>6.8</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>37.0</td> <td>69.0</td> <td>168.0</td> <td>22.5</td> </tr> <tr> <td>Мін</td> <td>18</td> <td>53.0</td> <td>150</td> <td>20.0</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>53</td> <td>94.0</td> <td>186</td> <td>29.9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="687 477 1366 768"> <thead> <tr> <th>Чоловіча стать</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кіл-ть</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>36.3</td> <td>80.7</td> <td>180.0</td> <td>25.5</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>11.0</td> <td>15.5</td> <td>7.2</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>33.0</td> <td>80.0</td> <td>180.0</td> <td>26.0</td> </tr> <tr> <td>Мін</td> <td>21</td> <td>26.0</td> <td>171</td> <td>20.9</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>55</td> <td>107.0</td> <td>198</td> <td>29.7</td> </tr> </tbody> </table>	Жіноча стать	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м ²)	Кіл-ть	45	45	45	45	Середнє значення	36.5	70.0	168.8	23.4	Стандартне відхилення	11.1	10.4	6.8	2.9	Медіана	37.0	69.0	168.0	22.5	Мін	18	53.0	150	20.0	Макс.	53	94.0	186	29.9	Чоловіча стать	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м ²)	Кіл-ть	27	27	27	27	Середнє значення	36.3	80.7	180.0	25.5	Стандартне відхилення	11.0	15.5	7.2	2.7	Медіана	33.0	80.0	180.0	26.0	Мін	21	26.0	171	20.9	Макс.	55	107.0	198	29.7						
Жіноча стать	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м ²)																																																																									
Кіл-ть	45	45	45	45																																																																									
Середнє значення	36.5	70.0	168.8	23.4																																																																									
Стандартне відхилення	11.1	10.4	6.8	2.9																																																																									
Медіана	37.0	69.0	168.0	22.5																																																																									
Мін	18	53.0	150	20.0																																																																									
Макс.	53	94.0	186	29.9																																																																									
Чоловіча стать	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м ²)																																																																									
Кіл-ть	27	27	27	27																																																																									
Середнє значення	36.3	80.7	180.0	25.5																																																																									
Стандартне відхилення	11.0	15.5	7.2	2.7																																																																									
Медіана	33.0	80.0	180.0	26.0																																																																									
Мін	21	26.0	171	20.9																																																																									
Макс.	55	107.0	198	29.7																																																																									
<p>20. Результати ефективності</p>	<p align="center">Зведені результати оцінки біоеквівалентності препаратів порівняння Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид</p> <table border="1" data-bbox="619 898 1516 1323"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="4">Середнє геометричне значення</th> <th rowspan="2">Відношення T/R (%)</th> <th colspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Висновок про біоеквівале нтність</th> <th rowspan="2">Коефіц. варіації</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Досл.</th> <th>N</th> <th>Реф.</th> <th>Найниж- чий</th> <th>Найви- ший</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (нг год/мл)</td> <td>18</td> <td>81.128</td> <td>18</td> <td>85.704</td> <td>94.66</td> <td>88.85</td> <td>100.85</td> <td>ТАК</td> <td>10.92</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>18</td> <td>2.272</td> <td>18</td> <td>2.281</td> <td>99.58</td> <td>93.60</td> <td>105.94</td> <td>ТАК</td> <td>10.67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг хгод/мл)</td> <td>68</td> <td>29.733</td> <td>68</td> <td>31.770</td> <td>93.59</td> <td>85.48</td> <td>102.94</td> <td>ТАК</td> <td>32.49</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>68</td> <td>4.569</td> <td>68</td> <td>5.097</td> <td>89.64</td> <td>81.31</td> <td>98.82</td> <td>ТАК</td> <td>35.06</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг хгод/мл)</td> <td>50</td> <td>1223.39</td> <td>50</td> <td>1209.31</td> <td>101.16</td> <td>96.84</td> <td>105.68</td> <td>ТАК</td> <td>13.07</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>50</td> <td>162.38</td> <td>50</td> <td>167.52</td> <td>96.88</td> <td>91.88</td> <td>102.80</td> <td>ТАК</td> <td>17.83</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	Середнє геометричне значення				Відношення T/R (%)	90% ДІ		Висновок про біоеквівале нтність	Коефіц. варіації	N	Досл.	N	Реф.	Найниж- чий	Найви- ший	AUC ₀₋₇₂ (нг год/мл)	18	81.128	18	85.704	94.66	88.85	100.85	ТАК	10.92	C _{max} (нг/мл)	18	2.272	18	2.281	99.58	93.60	105.94	ТАК	10.67	AUC _{0-t} (нг хгод/мл)	68	29.733	68	31.770	93.59	85.48	102.94	ТАК	32.49	C _{max} (нг/мл)	68	4.569	68	5.097	89.64	81.31	98.82	ТАК	35.06	AUC _{0-t} (нг хгод/мл)	50	1223.39	50	1209.31	101.16	96.84	105.68	ТАК	13.07	C _{max} (нг/мл)	50	162.38	50	167.52	96.88	91.88	102.80	ТАК	17.83
Параметр	Середнє геометричне значення				Відношення T/R (%)	90% ДІ		Висновок про біоеквівале нтність	Коефіц. варіації																																																																				
	N	Досл.	N	Реф.		Найниж- чий	Найви- ший																																																																						
AUC ₀₋₇₂ (нг год/мл)	18	81.128	18	85.704	94.66	88.85	100.85	ТАК	10.92																																																																				
C _{max} (нг/мл)	18	2.272	18	2.281	99.58	93.60	105.94	ТАК	10.67																																																																				
AUC _{0-t} (нг хгод/мл)	68	29.733	68	31.770	93.59	85.48	102.94	ТАК	32.49																																																																				
C _{max} (нг/мл)	68	4.569	68	5.097	89.64	81.31	98.82	ТАК	35.06																																																																				
AUC _{0-t} (нг хгод/мл)	50	1223.39	50	1209.31	101.16	96.84	105.68	ТАК	13.07																																																																				
C _{max} (нг/мл)	50	162.38	50	167.52	96.88	91.88	102.80	ТАК	17.83																																																																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Ступінь виразності всіх зафіксованих побічних ефектів оцінено як легкий у двох (2) добровольців після приймання препарату та помірний у п'ятнадцяти (15) добровольців після приймання препарату. Всього було зафіксовано одну (1) легку та шість (6) помірних побічних ефектів, які були пов'язані з пероральним прийомом амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг/160 мг/25 мг та три (3) помірних побічних ефекта, які були пов'язані з пероральним прийомом Exforge НСТ® таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг/160 мг/25 мг. Жодних серйозних побічних ефектів не виявлено.</p>																																																																												
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу/референтного лікарського засобу застосовували фармакокінетичні параметри: співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану/гідрохлортіазиду та C_{max}, AUC₀₋₇₂ для амлодипіну досліджуваних препаратів.</p>																																																																												



	<p>Обчислені 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, AUC_{0-t} для валсартану/ гідрохлоротіазиду та C_{max}, AUC₀₋₇₂ для амлодипіну знаходилися в межах 80,00-125%.</p> <p>За результатами проведеного клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу амлодипін / валсартан / гідрохлортіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг / 160 мг / 25 мг, виробництва Фармацевтичний Завод «Польфарма» С.А. референтному лікарському засобу Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг / 160 мг/25 мг, виробництва «Новартіс Фармасьютика С. А.»</p>
--	---

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)

/підпис/ Юрій Марков
Ключовий експерт з регуляторних питань

_____ (П. І. П.)

[Штамп: ПОЛЬФАРМА
Фармацевтичний
Завод «Польфарма» С.А.
вул. Пельплиньська 19 83-200,
Старогард-Гданськ, Польща
Тел. +48 58 563 16 00
Факс +48 58 562 23 53
REGON 190929369 40.1]

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg film-coated tablets
2. Applicant	Pharmaceutical Works Polpharma S.A
3. Manufacturer	Pharmaceutical Works Polpharma S.A
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Genetic product
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Randomized, Open-Label, Single Dose, Two-Period, 2-Way Cross-Over, Laboratory-Blinded Bioequivalence Study Comparing Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5 mg/160 mg/25 mg Film-coated Tablets to Exforge HCT® 5 mg/160 mg/25 mg Film-coated Tablets in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions. Code: 667/17
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Period 1, Group A: May 09 – May 13, 2018, IMP administration on May 10, 2018 Period 1, Group B: May 14 – May 18, 2018, IMP administration on May 15, 2018 Period 2, Group A: May 27 – May 31, 2018, IMP administration on May 28, 2018 Period 2, Group B: June 01 – June 05, 2018, IMP administration on June 02, 2018
8. Countries where the clinical trial was conducted	Czech Republic
9. Number of study participants	72 initiated, 68 finished (18 subjects of Group A, 50 subjects of Group B)
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To compare the bioavailability of the Test and Reference products in healthy male and female volunteers under fasting conditions.
11. Design of the clinical trial	Dose: Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5 mg/160 mg/25 mg Film-coated Tablets Single/Multiple dose: Single Dose Number of periods: 2 periods Two-stage design: no Fed/fasting: Fasting Number of subjects - Dosed: 72 - Completed the study: 68 - Included in the final statistical analysis of AUC: 18 (ADP), 68 (VST), 50 (HCT) - Included in the final statistical analysis of Cmax: 18 (ADP), 68 (VST), 50 (HCT)



*Dejů'e
Břeeo*
**ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА I.M.**
Урееоо

12. Main inclusion criteria	<p>Main Criteria for Inclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy males and non-pregnant and no breast-feeding females¹), ≥ 18 and ≤ 55 years of age (on the day of Informed Consent Form signing). Caucasian race. 2. Non-smoker or past-smoker (who had stopped smoking at least 6 months before the first dosing). 3. Body Mass Index (BMI) ≥ 18.5 and ≤ 30.0 kg/m² inclusive and weight ≥ 55 kg (on the day of screening). 4. Subject was available for the whole study, and had provided his/her written informed consent. 5. Subjects in good health, as determined by screening medical history, physical examination, vital signs assessments (pulse rate, systolic and diastolic blood pressure, and body temperature) and 12-lead ECG. Minor deviations outside the reference ranges were acceptable, if deemed not clinically significant by the Investigator. 6. Subjects in good health, as determined by screening clinical laboratory evaluations. Minor deviations outside the reference ranges were acceptable, if deemed not clinically significant by the Investigator. 7. Acceptance of use of contraceptive measures during the whole study by both female and male subjects²). 8. Czech citizenship.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5mg/160mg/25 mg Film-coated Tablets
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Exforge HCT® 5mg/160mg/25 mg Film-coated Tablets
15. Concomitant therapy	According to the Study Protocol, any prescription medication was not allowed 28 days before the first dosing (except contraceptives as was defined in Inclusion Criteria) and any were not allowed 14 days before the first dosing. These restrictions were applied also during the whole study (in Group A until 72 hours post-dose of study period 2, in Group B until 36 hours post-dose of study period 2).
16. Efficacy evaluation criteria	Bioequivalence of the test product and the reference product will be assessed on the basis of 90% confidence intervals for the primary pharmacokinetic parameters of: <ul style="list-style-type: none"> • in-transformed AUC(0-72h) and C_{max} for amlodipine (as per truncated design) and • in-transformed AUC(0-t) and C_{max} for valsartan and hydrochlorothiazide Standard bioequivalence acceptance range 80.00% to 125.00% will be used. Other pharmacokinetic parameters for amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide will be presented for information purposes.
17. Safety evaluation criteria	Safety was evaluated through assessment of adverse events, standard laboratory evaluations and vital signs.
18. Statistical methods	AUC(0-72h) and C _{max} of amlodipine together with AUC(0-t) and C _{max} of valsartan and hydrochlorothiazide were used as primary pharmacokinetic parameters. Analyses of variance on the following pharmacokinetic parameters were performed: For amlodipine: AUC(0-72h), C _{max} For valsartan and hydrochlorothiazide: AUC(0-t), AUC(0-∞), C _{max} The analysis of variance model included fixed sequence, subject nested within sequence, period and treatment as the sources of variance. The significance of the sequence effect was tested using the subject nested within sequence as the error term. A 5% level of significance was used. Each analysis of variance included calculation of least-squares

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Чурута І.М.



means (LSM), estimates obtained for the adjusted differences between treatment means and the standard error associated with these differences. The above statistical analyses were done using the SAS® GLM procedure. In addition, a non-parametric Wilcoxon and median tests of treatment effect for tmax were performed.

The 90% confidence intervals were calculated for each parameter using LSM values. The confidence intervals were expressed as a percentage of the LSM for the Reference formulation. Percentage ratio of means (Test/Ref.) was also calculated for each parameter using LSM values. For ln-transformed parameters geometric means (i.e. antilog values of LSM on ln-transformed data) were used.

Bioequivalence of the test product and the reference product was assessed on the basis of 90% confidence intervals for ln-transformed AUC(0-72h) and Cmax of amlodipine together with AUC(0-t) and Cmax of valsartan and hydrochlorothiazide as primary parameters.

According to the Study Protocol standard bioequivalence acceptance range 80.00 % to 125.00 % was used.

The pharmacokinetic analyses of the data for this study were completed at QUINTAANALYTICA s.r.o. and they are available in the Statistical Report of the Study.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

Females	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)
N	45	45	45	45
Mean	36.5	70.0	168.8	23.4
St. Dev.	11.1	10.4	6.8	2.9
Median	37.0	69.0	168.0	22.5
Min.	18	53.0	150	20.0
Max.	53	94.0	186	29.9

Males	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)
N	27	27	27	27
Mean	36.3	80.7	180.0	25.5
St. Dev.	11.0	15.5	7.2	2.7
Median	33.0	80.0	180.0	26.0
Min.	21	26.0	171	20.9
Max.	55	107.0	198	29.7

20. Efficacy results

Parameter	GEOMETRIC LEAST SQUARES MEANS				RATIO T/R (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		BE	CV _{intra} (%)
	Test		Ref.			Lower	Upper		
	N	Mean	N	Mean					
Amlodipine									
AUC _(0-72h) (ng·h/mL)	18	81.128	18	85.704	94.66	88.85	100.85	YES	10.92
C _{max} (ng/mL)	18	2.272	18	2.281	99.58	93.60	105.94	YES	10.67
Valsartan									
AUC _(0-t) (µg·h/mL)	68	29.733	68	31.770	93.59	85.48	102.47	YES	32.49
C _{max} (µg/mL)	68	4.569	68	5.097	89.64	81.31	98.82	YES	35.06
Hydrochlorothiazide									
AUC _(0-t) (ng·h/mL)	50	1223.39	50	1209.31	101.16	96.84	105.68	YES	13.07
C _{max} (ng/mL)	50	162.38	50	167.62	96.88	91.29	102.80	YES	17.83

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.


1. Safety results	Safety Results: Thirteen (13) subjects experienced a total of two (2) mild and fifteen (15) moderate adverse events (AE) over the course of the study. In total, there were one (1) mild and six (6) moderate adverse events considered related to the oral administration of Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5mg/160mg/25 mg Film-coated Tablets and three (3) moderate adverse events considered related to the oral administration of Exforge HCT® 5mg/160mg/25 mg Film-coated Tablets. No serious adverse event (SAE) occurred
22. Conclusion	To assess bioequivalence of Test and Reference Products, pharmacokinetic parameters AUC(0-t) and Cmax of valsartan and hydrochlorothiazide, and AUC(0-72h) and Cmax of amlodipine were used. The results confirm that the 90% confidence intervals for Test to Reference ratios of the geometric least squares means for AUC(0-t) and Cmax of valsartan and hydrochlorothiazide, and AUC(0-72h) and Cmax of amlodipine were within the bioequivalence acceptance range of 80.00 % to 125.00 %. The bioequivalence among the Test Product (Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 5/160/25 mg Film-Coated Tablets, Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) and the Reference Product (Exforge HCT® 5 mg/160 mg/25 mg Film-Coated Tablets, Novartis Europharm Ltd.) was demonstrated in this study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)

Jurij Markow

 Regulatory Affairs Key Expert


 Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
 83-200 Starogard Gdański, ul. Pełpińska 19
 tel. + 48 58/ 563 16 00, fax +48 58/ 562 23 63
 NIP 592-02-02-822
 REGON 1400929389 40.1.

(full name)



 ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ З
 РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
 ЧУРУТА І.М.
