

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/10 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг/2,5 мг/5 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне порівняльне клінічне дослідження біоеквівалентності тестового лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») референтному лікарському засобу TRIPLIXAM® 10 мг/2,5 мг/10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг периндоприлу аргініну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (виробник — Servier (Ireland) Industries Ltd) з двома періодами і двома послідовностями за одноразового перорального застосування здоровими дорослими добровольцями натщесерце. Код дослідження: PER02-E.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 30.05.2021 р. по 28.06.2021 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізація — 52 фактична: скриновано — 74, рандомізовано — 52, завершили участь — 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета — оцінка біоеквівалентності лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») референтному лікарському засобу TRIPLIXAM® 10 mg/2,5 mg/10 mg, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг периндоприлу аргініну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (виробник — Servier (Ireland) Industries Ltd) за одноразового перорального застосування здоровими дорослими добровольцями натщесерце. Вторинні цілі — оцінити безпеку і переносимість досліджуваних лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями за одноразового перорального застосування натщесерце одного з досліджуваних лікарських засобів у кожному періоді здоровими дорослими добровольцями.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 50 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і ≤ 30 кг/м ² , що не палять, які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: периндоприлу терт-бутиламін, індапамід, амлодипін Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): TRIPLIXAM® 10 mg/2,5 mg/10 mg, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 mg/2,5 mg/10 mg Виробник: Servier (Ireland) Industries Ltd МНН: периндоприлу аргінін, індапамід, амлодипін Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка натщесерце
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження жоден суб'єкт не міг застосовувати будь-які лікарські засоби під час дослідження, причому як ті, що відпускаються за рецептом, так й ті, що відпускаються без рецепта, починаючи за 2 тижні до першого прийому досліджуваних лікарських засобів і до забору останнього зразка плазми крові (забір останнього зразка в періоді II). Вітамінні препарати як нутритивні добавки відмінялися за два дні до першого

	прийому досліджуваного лікарського засобу і до завершення дослідження.																	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} та C_{max}) периндоприлу та індапаміду і AUC_{0-72} та C_{max} амлодипіну для тестового і референтного лікарських засобів.</p> <p>Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними якщо 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень AUC_{0-t} та C_{max} для периндоприлу та індапаміду і AUC_{0-72} та C_{max} амлодипіну знаходилися в межах 80,00–125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); C_{max} — максимальна концентрація аналіту; AUC_{0-t} — площа під кривою концентрація / час з моменту введення лікарського засобу до 72-ї години.</p>																	
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ. Перед кожним періодом усім добровольцям проводили ПЛР-тестування на COVID-19.																	
18. Статистичні методи	<p>Виконано дисперсійний аналіз (ANOVA) з рівнем значущості 5% для логарифмічно перетворених показників C_{max} і AUC_{0-t} периндоприлу та індапаміду і AUC_{0-72} та C_{max} амлодипіну, а також розрахунок співвідношень T/R з 90% довірчими інтервалами. Для всіх фармакокінетичних параметрів також використано методи описової статистики.</p> <p>Скорочення: див. пункт 16.</p>																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі включені добровольці були чоловічої статі, європеїдної раси і віком від 19 до 49 років (в середньому $29 \pm 8,00$ роки).																	
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 48 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджувані препарати в обох періодах (один раз тестовий та один раз референтний лікарський засіб).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="539 1756 1437 2042"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр ФК</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)</th> <th colspan="2">Межі 90% довірчого інтервалу</th> <th rowspan="2">Біоеквівалентність</th> </tr> <tr> <th>Нижня</th> <th>Верхня</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Периндоприл</td> </tr> </tbody> </table>				Параметр ФК	N	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу		Біоеквівалентність	Нижня	Верхня	Периндоприл					
Параметр ФК	N	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу					Біоеквівалентність										
			Нижня	Верхня														
Периндоприл																		

	C_{max}	48	97.43	91.55	103.69	ТАК
	AUC_{0-t}	48	101.40	97.63	105.32	ТАК
Індапамід						
	C_{max}	48	105.62	101.87	109.50	ТАК
	AUC_{0-t}	48	103.46	100.68	106.33	ТАК
Амлодипін						
	C_{max}	48	97.94	94.29	101.74	ТАК
	AUC_{0-t}	48	99.06	96.01	102.20	ТАК
<p>Отримані дані свідчать про біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному.</p> <p>Скорочення: Т — тестовий лікарський засіб; R — референтний лікарський засіб; ФК — фармакокінетика. Інші скорочення — див. пункт 16.</p>						
21. Результати оцінки безпеки	Впродовж дослідження у добровольців не було виявлено клінічно значущих та пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом змін за даними оцінки основних життєво важливих показників, результатами фізикального огляду, електрокардіографії та лабораторних обстежень.					
22. Висновок (заключення)	Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} периндоприлу та індапаміду і AUC_{0-72} та C_{max} амлодипіну знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що свідчить про доведеність біоеквівалентності розробленого лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») референтному лікарському засобу TRIPLIXAM® 10 мг/2,5 мг/10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг периндоприлу аргініну / 2,5 мг індапаміду / 10 мг амлодипіну (виробник — Servier (Ireland) Industries Ltd).					

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 (П. І. Б.)


Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/10 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг/2,5 мг/5 мг; ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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 (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (П. І. Б.)