

Додаток 29  
до Порядку експертизи  
матеріалів/коштів для  
реєстрації лікарських засобів,  
які подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію),  
а також перевірки подачі/змін  
до реєстраційних матеріалів  
під час періоду реєстрації/сертифікації  
(Розділ IV, пункт 4

**ЗВІТ**  
**про доклінічне дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	<b>Валмісар А 80/5,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг/5 мг <b>Валмісар А 160/5,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг/5 мг <b>Валмісар А 160/10</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг/10 мг
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	<input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
--------------------------------------	--

4. Токсикологія:

1) однократна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
--------------------------------------	--

Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» Пан Віджей Бадекар
----------------------	---



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 - реєстраційний номер)	<p><b>Валмісар А 80/5,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг/5 мг</p> <p><b>Валмісар А 160/5,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг/5 мг</p> <p><b>Валмісар А 160/10</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг/10 мг</p>
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: o Так √ Ні o якщо Ні - обґрунтуйте	<p>Заявка подається в категорії – генеричні лікарські засоби. Було проведено дослідження боеквівалентності одноразової дози фіксованої комбінації Амлодипін / валсартан таблеток по 10 мг /160 мг, вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з EXFORGE® (Амлодипін і валсартан) таблетками по 10 мг /160 мг, вироблених (Novartis Pharma B. V., Netherlands) за участю здорових, дорослих добровольців за умов натщесерце.</p> <p>Кодований номер клінічного дослідження: <b>Protocol No.: BEQ-1771-AmVa (F)-2016</b></p>
1) вид лікарського засобу, щодо якого була запланована	Генеричний лікарський засіб

або запланована	
5. Повне найменування клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	<p>Повна назва клінічного дослідження: Дослідження біоеквівалентності одноразової дози фіксованої комбінації Амлодипін / валсартан таблеток по 10 мг /160 мг, вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з EXFORGE® ( Амлодипін і валсартан) таблетками по 10 мг /160 мг, вироблених (Novartis Pharma B. V., Netherlands) за участю здорових, дорослих добровольців за умов натщесерце.</p> <p>Кодований номер клінічного дослідження: <b>Protocol No.: BEQ-1771-AmVa (F)-2016</b></p>
6. Фаза клінічного дослідження	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного дослідження	<p>Тривалість клінічної фази: 17 Жовтня 2016 - 11 Січня 2017 Тривалість біоаналітичної фази: 9 Лютого 2017 - 25 Лютого 2017 Тривалість статистичної фази: 2 березня 2017 - 3 Березня 2017</p>
8. Країни, в яких проводилося клінічне	Індія
9. Кількість учасників дослідження	заплановано: 72 (запланованих та зарахованих) фактичних: 62 (закінчених)
10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження	<p><b>Фармакокінетичний:</b> Оцінити порівняльну біодоступність одноразової дози фіксованої комбінації Амлодипіну/Валсартану в таблетках 10 мг/160 мг (виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) з (EXFORGE®) (Амлодипін і Валсартан) таблетками, покритими плівковою оболонкою по 10 мг /160 мг ( виробництва Novartis Pharma B. V., Netherlands) при пероральному застосуванні у здорових учасників дослідження дорослого віку за умови натщесерце.</p> <p><b>Безпека:</b> Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози фіксованої дози комбінації Амлодипін/Валсартан у таблетках по 10 мг/160 мг при введенні здоровим, учасника дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.</p>
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, двотерапевтичне, двоперіодне, двопослідовне, одноразового дозування, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 72 здорових учасників дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Критеріями включення були здорові люди віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м <sup>2</sup> до 29,99 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і масою тіла не менше 45 кг (для жінок), що без значущих захворювань, клінічно значущих лабораторних показників, без клінічно значущого анамнезу і нормальних результатів фізичного обстеження в ході скринінгу і відповідні критерії включення і виключення.
13. Препарат	Тестовий препарат: Амлодипін/Валсартан у таблетках по 10 мг/160 мг

дослідження, спосіб введення, дозування	Спосіб застосування: Приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
14.Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб : (EXFORGE ®) (Амлодипін і Валсартан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг /160 мг Спосіб застосування: Приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Ефективність:</b> 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ і $AUC_{0-72}$ Амлодипіну і $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ Валсартану став основою для висновку щодо біоеквівалентності Амлодипіну та Валсартану в референтному (Р) та тестовому (Т) препаратах. Якщо 90% довірчих інтервалів повністю включені в діапазон 80,00 - 125,00 % для $C_{max}$ і $AUC_{0-72}$ Амлодипіну і $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ Валсартану, то препарати будуть заявлені як БІОЕКВІВАЛЕНТНІ.
17.Критерії обстеження для оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози фіксованої дози комбінації Амлодипін/Валсартан у таблетках 10 мг/160 мг при введенні здоровим, учасника дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.
18.Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ & $AUC_{0-72}$ ) Амлодипіну і ( $C_{max}$ & $AUC_{0-t}$ ) Валсартану аналізуються з використанням моделей ANOVA (модель дисперсійного аналізу). Було підраховано 90% довірчого інтервалу для співвідношення обох препаратів, що складає в середньому (геометричним способом) для показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-72}$ . Співвідношення середньої $AUC_{0-t}$ на середнє $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного і референтного значень виражені у відсотках, співвідношення $AUC_{0-t}$ для $AUC_{0-\infty}$ для кожного учасника випробувань і референтних показників виражені у відсотках, коефіцієнт Т/Р для кожного учасника $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-72}$ ,% біодоступність $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-72}$ і перевірка потужності виконуються з використанням SAS ® версії 9.4.
19.Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса та ін.)	Стать - Чоловіча. Вік - від 18 до 45, Раса - індус чоловічої статі



20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали перетворених параметрів для Амлодипіну підсумовуються нижче:					
	Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт варіації, статистична потужність					
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (%)	Коефіцієнт варіації (CV) (%)	Статистична Потужність (%)
	Тестове (T)	Референтне значення (P)				
$C_{max}$ (нг/мл)	8,246	7,874	104,73	13,64	100,00	100,50 - 109,15
$AUC_{0-72}$ (нг*год/мл)	299,263	283,067	105,72	11,12	100,00	102,21 - 109,35
21. Результати обстеження безпеки	90% довірчі інтервали перетворених параметрів для Валсартану підсумовуються наступним чином:					
	Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт варіації, статистична потужність і 90% довірчий інтервал для Валсартану (N (кількість випробовуваних) = 62)					
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/P) (%)	Коефіцієнт варіації (CV)	Статистична Потужність (%)
	Тестове (T)	Референтне значення (P)				
$C_{max}$ (нг/мл)	4314,249	4284,512	100,69	56,02	75,49	86,01 - 117,89
$AUC_{0-72}$ (нг*год/мл)	29550,295	28929,686	102,15	42,60	90,97	90,30 - 115,54
22. Висновок (висновок)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Два учасника (учасники № 54 та 61) отримали побічні ефекти під час проведення дослідження.</li> <li>• Під час дослідницької оцінки безпеки, побічні явища були зареєстровані у дев'ятнадцяти випробовуваних (номер учасників 01,03,13,16,19,20,24,26, 35,38,42,43,52,56,57,59,61, 66 і 71).</li> </ul>					
	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення (Тестовий/Референтний) <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math> для Амлодипіну <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math> для Валсартану знаходилися в допустимих межах біоеквівалентності 80,00% -125,00%.          Таким чином, зроблено висновок про те, що тестовий лікарський засіб Амлодипін / Валсартан у таблетках по 10 мг /160 мг (виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) є біоеквівалентним до референтного лікарського засобу - EXFORGE® (Амлодипін і Валсартан) таблетки, покриті плівковою оболонкою 10 мг /160 мг (Novartis Pharma B.</p>					

	V., Netherlands) у здорових учасників дослідження дорослого віку за умови натщесерце. Обидва лікарські засоби є безпечними та добре переносяться після введення одноразової дози досліджуваного продукту за умови натщесерце.
--	--

Заявник (Власник Реєстраційного Свідоцтва)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» Пан Віджей Бадекар
--	---

