

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8635-A-E105  Відкрите, фази I, в чотири періоди, перехресне дослідження з включенням здорових волонтерів для оцінки біоеквівалентності найвищої та найнижчої дози препарату CS-8635, призначеного для комерційного використання, з препаратом порівняння, а також пропорційності доз CS-8635, призначеного для комерційного використання.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 29 вересня 2008 по 03 березня 2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Північна Ірландія
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 72 фактично: 57 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: порівняння фармакокінетичних (ФК) характеристик олмесартану (ОМ), амлодипіну (АМЛ) та гідрохлортіазиду (ГХТ) при прийомі в формі препарату, призначеного для комерційного використання (КП), та двох препаратів порівняння з вмістом активних речовин 40/10/25 (ОМ/АМЛ/ГХТ) та 20/5/12,5 мг.  Вторинні: оцінка пропорційності доз КП CS-8635 при прийомі двома

	дозами; оцінка ФК характеристик ГХТ при прийомі в складі клінічного препарату порівняння I (Бенікар ГХТ ®) та клінічного препарату порівняння II (ГХТ) для оцінки безпеки та переносимості CS-8635, КП, при прийомі найвищою та найнижчою дозами (ВД та НД).				
11. Дизайн клінічного випробування	Фази I, відкрите, в 4 періоди, перехресне дослідження.				
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років. Учасниці були стерильними, після менопаузи чи користувались належними протизаплідними засобами.				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А, КП-ВД: CS-8635, 40 мг/10 мг/25 мг, перорально, один раз на добу. Прийом Б, КП-НД: CS-8635, 20 мг/5 мг/12,5 мг, перорально, один раз на добу.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прийом В, препарат порівняння I, ВД: Бенікар ® ГХТ, 40/25 мг, Антакал ®, 10 мг, перорально, один раз на добу. Прийом Г, препарат порівняння I, НД: Бенікар ® ГХТ, 20/12,5 мг, Антакал ®, 5 мг, перорально, один раз на добу. Прийом Д, препарат порівняння II, ВД: Азор ® ГХТ, 40/10 мг, гідрохлортіазид, 25 мг. Прийом Е, препарат порівняння II, ВД: Азор ® ГХТ, 20/5 мг, гідрохлортіазид, 12,5 мг.				
15. Супутня терапія	Відсутня				
16. Критерії оцінки ефективності	Значення 90% довірчого інтервалу (ДІ) співвідношення геометричних середніх найменших квадратів ФК параметрів $AUC_{last}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ кожної з аналізованих активних речовин (ОМ/АМЛ/ГХТ) в складі препарату CS-8635 в формі для комерційного використання, та препаратів порівняння, з відповідним вмістом активних речовин.				
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалась на даних щодо небажаних явищ, результатів клінічних лабораторних аналізів, головних показників життєдіяльності організму, результатів лікарських обстежень та ЕКГ обстежень.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) з урахуванням послідовності, препарату та періоду в якості факторів. Кожна модель дисперсійного аналізу включала розрахунок найменших середніх квадратів (НСК), різниці НСК при прийомі різних препаратів та стандартної помилки цієї різниці.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні параметри		Когорта I В цілому	Когорта II В цілому	В цілому
	Стать N (%)	Чоловіча	27 (75,0%)	26 (72,2%)	53 (73,6%)
		Жіноча	9 (25,0%)	10 (27,8%)	19 (26,4%)
	Етнічна приналежність N (%)	Не латиноамериканці	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)
		Расова приналежність N (%)	Чорношкірі	1 (2,8%)	0 (0,0%)
		Європейці	35 (97,2%)	36 (100,00%)	71 (98,6%)
Вік (років)	Середній $\pm$ СВ	28,9 $\pm$ 6,62	28,6 $\pm$ 7,80	28,7 $\pm$ 7,19	
	Медіана (мін – макс)	27,0 (19 – 45)	28,5 (18 – 44)	27,5 (18 – 45)	

	Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ	175,4 $\pm$ 8,49	172,3 $\pm$ 9,44	173,8 $\pm$ 9,05		
		Медіана (мін – макс)	176,5 (157 – 194)	174,0 (151 – 191)	175,0 (151 – 194)		
	Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ	76,84 $\pm$ 11,431	74,60 $\pm$ 12,930	75,72 $\pm$ 12,169		
		Медіана (мін – макс)	78,20 (56,8 – 108,6)	76,95 (44,0 – 95,4)	77,75 (44,0 – 108,6)		
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ	24,944 $\pm$ 2,9188	24,955 $\pm$ 2,8389	24,949 $\pm$ 2,8588		
		Медіана (мін – макс)	25,045 (18,55 – 29,89)	25,260 (19,30 – 29,92)	25,090 (18,55 – 29,92)		
	20. Результати ефективності	<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 високою дозою та препарату порівняння – Когорта І</b>					
		Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів	
			Приєм А Досліджуваний	Приєм В ПП І	Приєм Д ПП ІІ	А/В	А/Д
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)		1152	1133	1194	101,66 (96,83 – 106,73)	96,50 (91,83 – 101,40)	
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)		1177	1159	1219	101,57 (96,86 – 106,51)	96,58 (92,02 – 101,37)	
C <sub>max</sub> (нг/мл)		183,6	178,1	177,9	103,11 (94,13 – 112,95)	103,25 (94,01 – 113,39)	
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 низькл. дозою та препарату порівняння – Когорта 2</b>							
Параметри		Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів		
		Приєм А Досліджуваний	Приєм В ПП І	Приєм Д ПП ІІ	Б/Г	Б/Е	
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)		562,6	576,8	560,5	97,53 (93,53 – 101,69)	100,37 (96,30 – 104,61)	
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	584,8	597,4	580,5	97,89 (94,11 – 101,84)	100,75 (96,89 – 104,76)		
C <sub>max</sub> (нг/мл)	91,90	86,44	80,94	106,32 (97,33 – 116,14)	113,53 (104,03 – 123,91)		
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі препарату порівняння високою дозою, по 25 мг ГХТ, та препарату Бенікар ГХТ*, 40/25 мг – Когорта І</b>							
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (В/Д) та 90% ДІ (%)				
	Приєм В Досліджуваний	Приєм Д ПП					
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	1133	1194	94,92 (90,25 – 99,83)				
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	1159	1219	95,09 (90,52 – 99,89)				
C <sub>max</sub> (нг/мл)	178,1	177,9	100,13 (91,14 – 110,02)				
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі препарату порівняння НИЗЬКОЮ дозою, по 12,5 мг ГХТ, та препарату Бенікар ГХТ*, 20/12,5 мг – Когорта 2</b>							
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (Г/Е) та 90% ДІ (%)				
	Приєм В Досліджуваний	Приєм Д ПП					
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	576,8	560,5	102,92 (98,78 – 107,22)				
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	597,4	580,5	102,92 (99,02 – 106,97)				
C <sub>max</sub> (нг/мл)	86,44	80,94	106,78 (97,88 – 116,50)				

21. Результати оцінки безпеки	Випадки смерті та СНЯ в період дослідження були відсутні. В цілому, 59 учасників повідомили про 263 НЯ в період участі в дослідженні. З когорти 1 про 137 небажаних явищ повідомив 31 учасник, та, в цілому, 28 учасників з когорти 2. Небажаними явищами в період участі в дослідженні, про які повідомляли найчастіше, були головний біль (37,5%), запаморочення (33,3%), біль в горлі (20,8%), нудота (16,7%), кашель (15,3%) та закладеність носа (12,5%).
22. Висновок (резюме)	КП CS-8635, при прийомі високою дозою, є біоеквівалентним препаратом порівняння, Бенікар ГХТ ®, 40/25 мг, в комбінації з препаратом Антакал ®, 10 мг, та препарату порівняння Азор ®, 40/10 мг, в комбінації з ГХТ, 25 мг.  КП CS-8635, при прийомі низькою дозою, є біоеквівалентним препаратом порівняння, Бенікар ГХТ ®, 20/12,5 мг, в комбінації з препаратом Антакал ®, 5 мг, та препарату порівняння Азор ®, 20/5 мг, в комбінації з ГХТ, 12,5 мг.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8635-A-U103 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, перехресне дослідження для оцінки біодоступності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду, при прийомі в формі препарату CS-8635, досліджуваного препарату А, чи окремо, в формі препарату Бенікар ГХТ® (Benicar HCT®) (олмесартан та гідрохлортіазид) плюс Антакал® (Antacal®) (амлодипін) здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 10 січня 2008 по 03 квітня 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 41 фактично: 28 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка порівнюваної біоеквівалентності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами (CS-8635, досліджуваний препарат А) та при прийомі в формі двох окремих таблеток (Бенікар ГХТ® плюс Антакал®). Вторинна: оцінка безпеки та переносимості препарату CS-8635 (досліджуваний препарат А).
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, в два періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: CS-8635 (олмесартану медоксоміл, 40 мг / амлодипіну бесилат, 10 мг / ГХТ, 25 мг), досліджуваний препарат А
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування,	Бенікар ГХТ®, таблетки по 40/25 мг

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

сила дії	Антакал®, таблетки по 10 мг				
15. Супутня терапія	Відсутня				
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> та CL/F				
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду. До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>Послідовність прийому</b>		
			<b>АБ (N = 21)</b>	<b>БА (N = 20)</b>	
				<b>В цілому (N = 41)</b>	
	Стать N (%)	Чоловіча Жіноча	18 (85,7) 3 (14,3%)	18 (90,0%) 2 (10,0%)	36 (87,8%) 5 (12,2%)
	Расова приналежність N (%)	Американські індіанці / уродженці Аляски	1 (4,8%)	0	1 (2,4%)
		Азійці	0	2 (10,0%)	2 (4,9%)
		Чорношкірі чи афроамериканці	10 (47,6%)	16 (80,0%)	26 (63,4%)
		Білі	10 (47,6%)	2 (10,0%)	12 (29,3%)
	Етнічна приналежність N (%)	Латиноамериканці	7 (33,3%)	4 (20,0%)	11 (26,8%)
		Не латиноамериканці	14 (66,7%)	16 (80,0%)	30 (73,2%)
	Вік (років)	Середній ± СВ	34,5 ± 7,97	30,0 ± 6,36	32,3 ± 7,49
		Медіана (мін. – макс.)	38,0 (21, 44)	28,5 (22, 42)	33,0 (21, 44)
	Зріст (см)	Середній ± СВ	176,2 ± 10,30	179,1 ± 8,57	177,6 ± 9,49
Медіана (мін. – макс.)		178,0 (156, 198)	179,5 (161, 193)	178,0 (156, 198)	
Маса тіла (кг)	Середня ± СВ	84,08 ± 14,060	83,99 ± 13,379	84,03 ± 13,560	
	Медіана (мін. – макс.)	82,70 (63,4, 108,2)	85,50 (61,2, 106,5)	84,90 (61,2, 108,2)	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній ± СВ	27,08 ± 3,885	26,16 ± 3,384	26,63 ± 3,634	
	Медіана (мін. – макс.)	28,81 (19,1, 32,0)	26,68 (19,7 31,2)	27,25 (19,1, 32,0)	
20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>	<b>Прийом А N = 31</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>		
	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>				
	Арифметичне середнє ± СВ	6632,3 ± 1775,48	6745,2 ± 1916,63		
	Геометричне середнє (КВ%)	6423,9 (25,7%)	6538,0 (24,6%)		
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>				
	Арифметичне середнє ± СВ	6706,8 ± 1798,62	6793,5 ± 1911,67		
	Геометричне середнє (КВ%)	6493,7 (25,9%)	6588,7 (24,3%)		
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>				
	Арифметичне середнє ± СВ	986,8 ± 316,35	988,8 ± 270,97		
	Геометричне середнє (КВ%)	941,4 (31,5%)	958,7 (25,0%)		
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>				
	Медіана (мін., макс.)	1,9830 (0,983, 4,00)	1,742 (1,00, 3,00)		
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>				
	Арифметичне середнє ± СВ	18,457 ± 10,2844	17,238 ± 8,3481		
<b>CL/F (л/год.)</b>					
Арифметичне середнє ± СВ	6,351 ± 1,5706	6,227 ± 1,3211			
<b>Амлодипін</b>	<b>Прийом А N = 33</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>			

	<b>AUC<sub>0-12</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	359,5 ± 90,69	331,8 ± 90,92
	Геометричне середнє (КВ%)	347,4 (28,1%)	319,4 (29,1%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	406,5 ± 114,61	373,1 ± 110,16
	Геометричне середнє (КВ%)	389,7 (31,2%)	356,8 (31,7%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	7,117 ± 1,8022	6,797 ± 1,7252
	Геометричне середнє (КВ%)	6,896 (26,4%)	6,601 (24,8%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
	Медіана (мін., макс.)	8,017 (5,98, 12,0)	7,509 (6,00, 16,0)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	43,57 ± 10,973	43,15 ± 8,853
	<b>CL/F (л/год.)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	26,92 ± 9,289	29,39 ± 9,556	
	<b>Гідрохлортіазид</b>	<b>Прийом А</b>	<b>Прийом Б</b>
		<b>N = 31</b>	<b>N = 31</b>
	<b>AUC<sub>0-12</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	1177,1 ± 234,22	1170,6 ± 229,05
	Геометричне середнє (КВ%)	1152,0 (22,1%)	1147,0 (21,4%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	1202,8 ± 233,90	195,2 ± 229,33
	Геометричне середнє (КВ%)	1178,7 (21,3%)	1172,0 (21,0%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	186,48 ± 53,543	177,05 ± 40,209
	Геометричне середнє (КВ%)	178,48 (31,9%)	172,14 (25,5%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
	Медіана (мін., макс.)	1,4830 (0,983, 3,00)	1,5000 (0,983, 3,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	10,843 ± 1,7363	10,457 ± 1,2373
	<b>CL/F (л/год.)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	21,70 ± 5,130	21,81 ± 5,126
21. Результати оцінки безпеки	Одночасний пероральний прийом олмесартану медоксомілу, по 40 мг, амлодипіну бесілату, по 10 мг та гідрохлортіазиду, по 25 мг, є безпечним та добре переносився цією групою здорових учасників, різниця частоти НЯ в період участі в дослідженні при прийомі двох комбінацій була відсутня.		
22. Висновок (резюме)	Комбінований препарат з фіксованою дозою трьох активних речовин (CS-8635, досліджуваний препарат А) є біоеквівалентним комбінації препаратів Бенікар ГХТ® та Антакал®.		
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>		

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8635-A-U104 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, перехресне дослідження для оцінки біодоступності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду, при прийомі в формі препарату CS-8635, досліджуваного препарату А, чи окремо, в формі препарату Бенікар ГХТ® (Benicar HCT®) (олмесартан та гідрохлортіазид) плюс Антакал® (Antacal®) (амлодипін) здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 січня 2008 по 14 лютого 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 32 фактично: 28 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка відносної біодоступності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами трьох активних речовин (CS-8635, досліджуваний препарат Б) та при прийомі в формі двох окремих таблеток (Бенікар ГХТ® плюс Антакал®). Вторинна: оцінка безпеки та переносимості препарату CS-8635, досліджуваний препарат Б.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, в два періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: одна доза препарату CS-8635, досліджуваний препарат Б, в таблетках (олмесартану медоксоміл, 40 мг / амлодипіну бесилат, 10 мг / гідрохлортіазид, 25 мг).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування,	Прийом Б: одна пероральна доза препарату Бенікар ГХТ® (олмесартану медоксоміл, 40 мг / гідрохлортіазид, 25 мг) плюс



сила дії	Антакал® (амлодипіну бесилат, 10 мг)					
15. Супутня терапія	Відсутня					
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> та CL/F					
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.					
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду. До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>Послідовність прийому</b>			
			<b>АБ (N = 16)</b>	<b>БА (N = 16)</b>		
				<b>В цілому (N = 32)</b>		
	Стать N (%)	Чоловіча Жіноча	12 (75,0%) 4 (25,0%)	13 (81,3%) 3 (18,8%)	25 (78,1%) 7 (21,9%)	
	Расова приналежність N (%)	Американські індіанці / уродженці Аляски	1 (6,3%)	2 (12,5%)	3 (9,4%)	
		Азійці	1 (6,3%)	0	1 (3,1%)	
		Чорношкірі чи афроамериканці	10 (62,5%)	11 (68,8%)	21 (65,6%)	
Білі		4 (25,0%)	4 (25,0%)	8 (25,0%)		
Етнічна приналежність N (%)	Латиноамериканці	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)		
	Не латиноамериканці	9 (56,3%)	9 (56,3%)	18 (56,3%)		
Вік (років)	Середній ± СВ Медіана (мін. – макс.)	31,1 ± 7,85 30,5 (21, 42)	32,1 ± 7,61 29,5 (23, 45)	31,6 ± 7,62 30,5 (21, 45)		
20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>		<b>Терапія А N = 30</b>	<b>Терапія В N=30</b>		
	AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)					
	Середнє арифметичне ± СВ		6710,5 ± 1777,29	6043,3 ± 1455,81		
	Середнє геометричне (КВ, %)		6493,8 (26,4%)	5874,0 (24,8%)		
	AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)					
	Середнє арифметичне ± СВ		6588,0 ± 1732,22	6092,5 ± 1483,37		
	Середнє геометричне (КВ, %)		6384,0 (25,7%)	5919,1 (25,0%)		
	C <sub>max</sub> (нг/мл)					
	Середнє арифметичне ± СВ		1006,5 ± 337,39	899,1 ± 277,48		
	Середнє геометричне (КВ, %)		957,4 (32,5%)	856,9 (32,9%)		
	T <sub>max</sub> (год.)					
	Медіана (мін., макс.)		2,000 (1,00, 4,00)	1,992 (1,00, 4,00)		
	t <sub>1/2</sub> (год.)					
	Середнє арифметичне ± СВ		21,022 ± 14,2767	21,874 ± 14,6826		
	CL/F (л/год.)					
	Середнє арифметичне ± СВ		6,456 ± 1,5728	6,961 ± 1,7548		
	<b>Геометричний LSMEANS</b>					
	<b>Параметр РК</b>	<b>Терапія А (тест)</b>	<b>Терапія В (референтне значення)</b>	<b>Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)</b>	<b>Ді 90% для співвідношення (%)</b>	<b>Внутрішньо- предметний КВ (%)</b>
	AUC <sub>0-inf</sub>	6418	5903	108,73	(100,75, 117,33)	16,2
AUC <sub>0-t</sub>	6496	5849	111,06	(103,44, 119,24)	15,9	
C <sub>max</sub>	952,7	858,5	110,97	(99,86, 123,32)	23,9	
<b>Амлодипін</b>		<b>Терапія А N = 30</b>	<b>Терапія В N=30</b>			
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)						
Середнє арифметичне ± СВ		325,6 ± 87,74	308,9 ± 79,03			
Середнє геометричне (КВ, %)		315,5 (25,6%)	300,1 (24,6%)			
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)						
Середнє арифметичне ± СВ		355,8 ± 102,19	338,3 ± 96,37			
Середнє геометричне (КВ, %)		343,2 (27,4%)	326,4 (27,3%)			

$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)		7,035 ± 2,0205	6,799 ± 1,5532		
Середнє арифметичне ± СВ		6,779 (27,9%)	6,631 (23,0%)		
$T_{\text{макс}}$ (год.)		8,009 (6,00, 12,00)	7,050 (4,00, 12,00)		
Медіана (мін., макс)					
$t_{1/2}$ (год.)		38,43 ± 6,728	38,41 ± 7,517		
Середнє арифметичне ± СВ					
CL/F (л/год.)		30,15 ± 7,863	31,70 ± 8,366		
Середнє арифметичне ± СВ					
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC <sub>0-inf</sub>	346,5	324,6	106,74	(102,21, 111,48)	9,6
AUC <sub>0-t</sub>	318,6	298,2	106,84	(102,37, 111,51)	9,5
$C_{\text{макс}}$	6,867	6,523	105,29	(100,77, 110,00)	9,7
Гідрохлортіазид			Терапія А N=31	Терапія В N=31	
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)			1171,6 ± 233,23	1188,4 ± 267,64	
Середнє арифметичне ± СВ			1148,9 (20,5%)	1160,9 (22,1%)	
Середнє геометричне (КВ, %)					
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)			1198,8 ± 236,04	1212,0 ± 267,40	
Середнє арифметичне ± СВ			1176,1 (20,2%)	1185,2 (21,6%)	
Середнє геометричне (КВ, %)					
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)			179,96 ± 54,987	178,9 ± 62,74	
Середнє арифметичне ± СВ			172,13 (31,1%)	170,2 (31,8%)	
Середнє геометричне (КВ, %)					
$T_{\text{макс}}$ (год.)			1,5000 (0,967, 4,00)	1,5000 (0,983, 3,00)	
Медіана (мін., макс)					
$t_{1/2}$ (год.)			10,831 ± 1,3403	10,508 ± 1,3201	
Середнє арифметичне ± СВ					
CL/F (л/год.)			21,68 ± 4,474	21,55 ± 4,491	
Середнє арифметичне ± СВ					
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC <sub>0-inf</sub>	1174	1169	100,39	(95,70, 105,32)	10,6
AUC <sub>0-t</sub>	1147	1145	100,11	(95,34, 105,12)	10,8
$C_{\text{макс}}$	171,2	169,5	101,01	(91,05, 112,06)	23,5
21. Результати оцінки безпеки	Одночасний пероральний прийом олмесартану медоксомілу, по 40 мг, амлодипіну бесілату, по 10 мг та гідрохлортіазиду, по 25 мг, є безпечним та добре переносився цією групою здорових учасників. Різниця частоти НЯ в період участі в дослідженні при прийомі двох комбінацій була відсутня.				
22. Висновок (резюме)	Комбінований препарат з фіксованою дозою трьох активних речовин (CS-8635, досліджуваний препарат В) є біоеквівалентним комбінації препаратів Бенікар ГХТ® та Антакал®.				
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>(П. І. Б.)</p>				

## Звіт про клінічне випробування 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8663-A-E102 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, в три періоди, перехресне дослідження для оцінки біоеквівалентності амлодипіну бесилату, по 10 мг, в формі препарату Істин® (Istin®) (Великобританія), амлодипіну бесилату, по 10 мг, в формі препарату Норваск® (Norvasc®) (США) та амлодипіну бесилату в формі препарату Антакал® (Antacal®) (Італія).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 грудня 2004 по 28 лютого 2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 18 фактично: 18 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка біоеквівалентності трьох зареєстрованих препаратів амлодипіну бесилату, Істин® (Istin®), 10 мг (Файзер, Великобританія), Норваск® (Norvasc®), 10 мг (Файзер, США) та Антакал® (Antacal®), 10 мг (Файзер, Італія), кожний з яких містить еквівалент 10 мг амлодипіну. Вторинна: оцінка безпеки та переносимості однієї дози амлодипіну бесилату, еквіваленту 10 мг амлодипіну, в формі препаратів Істин® (Istin®), 10 мг (Файзер, Великобританія), Норваск® (Norvasc®), 10 мг (Файзер, США) та Антакал® (Antacal®), 10 мг (Файзер, Італія).
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, одноцентрове, в три періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: Істин®, 10 мг (амлодипіну бесилат, еквівалент 10 мг амлодипіну), в таблетках (Великобританія).

ЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прийом Б: Норваск®, 10 мг (амлодипіну бесилат, еквівалент 10 мг амлодипіну), в таблетках (США). Прийом В: Антакал®, 10 мг (амлодипіну бесилат, еквівалент 10 мг амлодипіну), в таблетках (Італія).			
15. Супутня терапія	Відсутня			
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , CL/F та Vss/F			
17. Критерії оцінки безпеки	Результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, небажаних явищ (НЯ), клінічних лабораторних аналізів.			
18. Статистичні методи	Значення 90% ДІ різниці найменших середніх квадратів значень при прийомі кожного з препаратів були розраховані за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA), який був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> та C <sub>max</sub> амлодипіну.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>В цілому (N = 18)</b>	
	Вік (років)	Середнє значення	36,7	
		СВ	11,5	
		Медіана	38	
		Мінімальне значення	19	
	Максимальне значення	55		
	Зріст (см)	Середнє значення	176,1	
		СВ	106	
		Медіана	176	
		Мінімальне значення	161	
	Максимальне значення	199		
	Маса тіла (кг)	Середнє значення	75,23	
		СВ	12,76	
Медіана		74,5		
Мінімальне значення		54,7		
Максимальне значення	100,7			
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середнє значення	24,13		
	СВ	2,35		
	Медіана	24,7		
	Мінімальне значення	19,4		
Максимальне значення	28,0			
20. Результати ефективності	<b>Амлодипін (N = 18)</b>	<b>Прийом А<sup>1</sup> (N = 18)</b>	<b>Прийом Б<sup>2</sup> (N = 18)</b>	<b>Прийом В<sup>3</sup> (N = 18)</b>
<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				
Геометричне середнє (КВ%)				
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				
Геометричне середнє (КВ%)				
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				
Геометричне середнє (КВ%)				
<b>T<sub>max</sub> (год)</b>				
Медіана (мін., макс.)				
<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				
<b>CL/F (л/год.)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				
<b>Vss/f (л)</b>				
Арифметичне середнє ± СВ				

	Параметр	Порівняння	Співвідношення найменших середніх квадратів (%)	90% ДІ (%) (Нижня межа, верхня межа)
	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год./мл)	Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>2</sup>	99,2	(94,1; 104,7)
		Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	98,8	(93,6; 104,2)
		Приєм В <sup>2</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	99,5	(94,3; 105,0)
	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>2</sup>	98,9	(94,0; 104,2)
		Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	98,1	(93,2; 103,3)
		Приєм В <sup>2</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	99,2	(94,2; 104,4)
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>2</sup>	108,6	(100,9; 116,8)
		Приєм А <sup>1</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	98,0	(90,8; 105,7)
		Приєм В <sup>2</sup> в порівнянні з В <sup>3</sup>	90,3	(83,7; 97,3)
21. Результати оцінки безпеки	У дев'яти (50,0%) та 8 (44,4%) учасників виникло принаймні одне НЯ в період участі в дослідженні після прийому препарату виробництва Великобританії (Норваск®, по 10 мг) та препарату виробництва США (Істин®, по 10 мг), відповідно, у 6 учасників (33,3%) після прийому препарату виробництва Італії (Антакал®, по 10 мг). Найчастіше спостерігали явища з боку нервової системи, такі, як головний біль та запаморочення. У одного учасника виникло НЯ в період участі в дослідженні (головний біль), яке було класифіковане, як тяжке, інші НЯ були класифіковані, як низького та середнього ступеня тяжкості.			
22. Висновок (резюме)	Три препарату амлодипіну бесилату, по 10 мг (еквівалент 10 мг амлодипіну) є біоеквівалентними. Одноразовий пероральний прийом амлодипіну бесилату, еквівалент 10 мг амлодипіну добре переносився здоровими учасниками цього дослідження.			
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>			

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**

## Звіт про клінічне випробування 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8663-A-U109 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, в два періоди, перехресне дослідження для оцінки біодоступності олмесартану та амлодипіну, при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами активних речовин, в порівнянні з результатами прийому препаратів Олметек® (Olmotec®) та Антакал® (Antacal®) здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 10 жовтня 2005 по 31 жовтня 2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 28 фактично: 26 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біодоступності олмесартану та амлодипіну при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами активних речовин в порівнянні з прийомом (вільна комбінація) цих речовин в формі зареєстрованих препаратів (Олметек® та Антакал®), відповідно.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, з одноразовим прийомом, рандомізоване, відкрите, в два періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: CS-8663, 40/10 мг (олмесартану медоксоміл, 40 мг / амлодипіну бесилат, 10 мг), таблетки для перорального прийому.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прийом Б: Олметек® (олмесартану медоксоміл), 40 мг, таблетки для перорального прийому та Антакал® (амлодипіну бесилат), по 10 мг, таблетки для перорального прийому.
15. Супутня терапія	Відсутня

16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , kel та t <sub>1/2</sub>				
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, результати клінічних лабораторних аналізів, головні показники життєдіяльності організму, результати лікарського обстеження, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями.				
18. Статистичні методи	Значення 90% ДІ різниці найменших середніх квадратів значень при прийомі кожного з препаратів були розраховані за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA), який був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану та амлодипіну.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>Стать</b>		
			<b>Чоловіча</b>	<b>Жіноча</b>	
			<b>(N = 13)</b>	<b>(N = 15)</b>	
				<b>В цілому</b>	
				<b>(N = 28)</b>	
	Стать	Чоловіча		13 (46,4%)	
	N (%)	Жіноча		15 (53,6%)	
	Расова приналежність	Європейці	1 (7,7%)	0	
	N (%)	Латиноамериканці	12 (92,3%)	15 (100,0%)	
				27 (96,4%)	
	Вік (років)	Середнє значення	30,6	27,9	29,2
		СВ	9,48	6,46	7,97
		Медіана	29,0	26,0	27,5
Мінімальне значення		19	19	19	
Максимальне значення		44	38	44	
Зріст (см)	Середнє значення	171,00	159,67	164,93	
	СВ	8,103	5,740	8,911	
	Медіана	172,00	159,00	164,00	
	Мінімальне значення	154,0	151,0	151,0	
	Максимальне значення	181,0	171,0	181,0	
Маса тіла (кг)	Середнє значення	78,17	71,67	74,69	
	СВ	11,497	10,512	11,268	
	Медіана	84,10	70,80	74,85	
	Мінімальне значення	56,2	50,3	50,3	
	Максимальне значення	90,9	88,5	90,9	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середнє значення	26,59	28,04	27,37	
	СВ	2,071	3,254	2,817	
	Медіана	26,40	29,70	27,70	
	Мінімальне значення	23,7	21,2	21,2	
	Максимальне значення	29,7	31,5	31,5	
20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>		<b>Досліджуваний<sup>a</sup></b>	<b>Препарат порівняння<sup>b</sup></b>	
			<b>(n = 26)</b>	<b>(n = 27)</b>	
	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год./мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		5554,0 ± 1315,07	5571,1 ± 1308,37	
	Геометричне середнє (КВ%)		5399,7 (25,0%)	5420,9 (24,5%)	
	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		5589,2 ± 1323,20	5622,8 ± 1320,87	
	Геометричне середнє (КВ%)		5433,6 (25,0%)	5470,5 (24,6%)	
	AUC <sub>0-t</sub> / AUC <sub>0-inf</sub>				
	Арифметичне середнє ± СВ		0,9938 ± 0,00475	0,9910 ± 0,00989	
	C <sub>max</sub> (нг/мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		858,3 ± 207,53	835,7 ± 197,97	
	Геометричне середнє (КВ%)		832,6 (26,2%)	810,9 (26,5%)	
	T <sub>max</sub> (год)				
	Медіана (мін., макс.)		2,000 (1,02, 4,00)	2,00 (1,50, 3,03)	
	T <sub>1/2</sub> (год)				
	Арифметичне середнє ± СВ		10,67022 ± 2,7829	11,723 ± 4,3060	
	<b>Амлодипін</b>		<b>Досліджуваний<sup>a</sup></b>	<b>Препарат порівняння<sup>b</sup></b>	
			<b>(n = 26)</b>	<b>(n = 27)</b>	
AUC <sub>0-t</sub> (нг*год./мл)		433740,9 ± 98822,72	423175,4 ± 103992,2		

	Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	422166,6 (24,7%)	410104,7 (26,5%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	523343,2 ± 138211,0 503682,2 (30,0%)	501790,5 ± 141550,7 481099,1 (31,1%)
	<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></b> Арифметичне середнє ± СВ Діапазон (мін.; макс.)	0,8408 ± 0,06775 0,693; 0,962	0,8551 ± 0,06613 0,652; 0,948
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	7695,8 ± 1561,42 7538,0 (21,3%)	7556,3 ± 1792,97 7353,5 (24,2%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b> Медіана (мін., макс.)	8,025 (6,00, 12,00)	8,00 (6,00, 12,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b> Арифметичне середнє ± СВ	54,43 ± 13,630	51,59 ± 12,897
21. Результати оцінки безпеки	Одна пацієнтка була відсторонена через вагітність, пізніше у неї відбувся спонтанний аборт, що було зареєстровано, як СНЯ. В цілому, 30 НЯ в період участі в дослідженні, було відмічено у 11 учасників (39,3%). Кількість учасників, які повідомили про НЯ, була приблизно однаковою при прийомі усіх препаратів, шість учасників (22,2%) повідомили про НЯ після прийому препарату CS-8663, в таблетках, і п'ять (18,5%) пацієнтів після прийому препаратів Олметек®, по 40 мг, та Антакал®, по 10 мг, в таблетках.		
22. Висновок (резюме)	Комбінований препарат з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу, по 40 мг, та амлодипіну бесилату, в таблетках (CS-8663, препарат G) є біоеквівалентним комбінації препаратів Олметек®, 40 мг, та Антакал®, 10 мг, в таблетках.  Одноразовий пероральний прийому препарату CS-8663, таблеток для перорального прийому, був безпечним та добре переносився здоровими учасниками чоловічої та жіночої статі цього дослідження.		
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>		



## Звіт про клінічне випробування 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8663-A-U111 Відкрите, рандомізоване, в паралельних групах, перехресне дослідження для оцінки біодоступності комбінованого препарату з фіксованими дозами олмесартану меодксомілу та амлодипіну бесилату, в формі таблеток, в порівнянні з результатами прийому препаратів Олметек® (Olmotec®) та Антакал® (Antacal®) здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 січня 2006 по 22 березня 2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 60 фактично: 58 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біодоступності олмесартану та амлодипіну при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами, призначеного для комерційного використання, в порівнянні з прийомом вільної комбінації цих речовин в формі зареєстрованих препаратів. Оцінювали біодоступність при прийомі двома дозами: олмесартану по 10 мг і амлодипіну по 5 мг, та олмесартану по 40 мг і амлодипіну по 10 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, з одноразовим прийомом, рандомізоване, відкрите, в два періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: CS-8663, таблетки для перорального прийому (фіксована комбінація олмесартану меодксомілу, 10 мг / амлодипіну бесилат, 5 мг). Прийом В: CS-8663, таблетки для перорального прийому (фіксована комбінація олмесартану меодксомілу, 40 мг /

	амлодипіну бесилат, 10 мг).								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Приєм Б: олмесартану медоксоміл, 10 мг (Олметек®), в комбінації з амлодипіну бесилатом, 5 мг (Антакал®). Приєм Г: олмесартану медоксоміл, 40 мг (Олметек®), в комбінації з амлодипіну бесилатом, 10 мг (Антакал®).								
15. Супутня терапія	Відсутня								
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , kel та t <sub>1/2</sub>								
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, результати клінічних лабораторних аналізів, головні показники життєдіяльності організму, результати лікарського обстеження, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями.								
18. Статистичні методи	Значення 90% ДІ різниці найменших середніх квадратів значень при прийомі кожного з препаратів були розраховані за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA), який був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану та амлодипіну.								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Параметри		Когорта 1			Когорта 2			В цілому в дослідженні (N = 60)
	Стать N (%)	Чоловіча Жіноча	Чоловіки (N = 23)	Жінки (N = 7)	В цілому (N = 30)	Чоловіки (N = 23)	Жінки (N = 7)	В цілому (N = 30)	
	Раса N (%)	Чорношкірі Європейці Латиноамериканці Інші	15 (65,2%) 4 (17,4%) 4 (17,4%) 0	2 (28,6%) 2 (28,6%) 3 (42,9%) 0	17 (56,7%) 6 (20,0%) 7 (23,3%) 0	19 (73,1%) 4 (15,4%) 2 (7,7%) 1 (3,8%)	3 (75,0%) 0 0 1 (25,0%)	22 (73,3%) 4 (13,3%) 2 (6,7%) 2 (6,7%)	49 (81,7%) 10 (16,7%) 9 (15,0%) 2 (3,3%)
	Вік (років)	Середнє значення	32,0	32,6	32,3	30,7	27,0	30,2	31,2
		СВ	5,64	8,38	6,22	7,67	6,68	7,55	6,93
		Медіана	32	35	32	29	28	29	29,5
		Мінімальне значення	23	23	23	21	19	19	19
	Зріст (см)	Максимальне значення	43	42	43	45	33	45	45
		Середнє значення	175,43	162,57	172,43	177,00	162,75	175,1	173,77
		СВ	7,885	4,791	9,085	7,054	6,238	8,438	8,796
		Медіана	176	163	173	178,5	162	176,5	175
	Маса тіла (кг)	Мінімальне значення	156	154	154	165	156	156	754
		Максимальне значення	193	168	193	188	171	188	193
Середнє значення		79,18	76,59	78,57	82,43	65,98	80,24	79,41	
СВ		11,832	12,919	44,915	11,901	11,337	12,953	12,368	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Медіана	79,4	80,6	79,5	83,1	66,35	80	79,5	
	Мінімальне значення	59,5	50,5	50,5	61	52	52	50,5	
	Максимальне значення	103,1	87	103,1	101,6	79,2	101,6	103,1	
	Середнє значення	25,72	28,96	26,48	26,27	24,83	26,08	26,28	
20. Результати ефективності	Олмесартан		Вибірка 1						
			Терапія А (n = 30)			Терапія В (n=30)			
	AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)		1871,5 ± 407,38			1738,6 ± 391,02			
	Середнє арифметичне ± СВ		1824,7 (23,9%)			1696,3 (23,0%)			
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)		1901,9 ± 403,11			1778,3 ± 403,09*				
Середнє арифметичне ± СВ		1857,1 (23,1%)			1734,5 (23,2%)*				
Середнє геометричне (КВ, %)		0,9827 ± 0,01704			0,9835 ± 0,00916*				
AUC <sub>0-t</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>		347,5 ± 80,00			306,0 ± 80,55				
Середнє арифметичне ± СВ		338,0 (24,8%)			295,7 (27,3%)				
Середнє геометричне (КВ, %)		1,559 (1,00, 4,02)			2,000 (1,00, 4,02)				
T <sub>max</sub> (год.)		1,559 (1,00, 4,02)			2,000 (1,00, 4,02)				
Медіана (мін., макс)		14,328 ± 7,5439			13,639 ± 5,6033*				
t <sub>1/2</sub> (год.)									
Середнє арифметичне ± СВ									

Олмесартан	Геометричний LSM		Співвідношення LSM (A/B) (%)	Ді 90% (нижній, верхній) (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
	Терапія А (n = 30)	Терапія В (n = 30)			
AUC 0-t (нг·год./мл)	1824,7	1696,3	107,57	(99,67, 116,0)	17,5
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	1857,1	1729,4*	107,39	(99,42, 116,0)	17,4
С макс (нг/мл)	338,0	295,7	114,30	(106,6, 122,5)	15,9

Олмесартан	Вибірка 2	
	Терапія С (n = 29)	Терапія D (n=29)
AUC <sub>0-4</sub> (нг·год./мл)	5994,9 ± 1782,10	5383,2 ± 1297,31
Середнє арифметичне ± СВ	5760,8 (29,2%)	5223,1 (26,0%)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	6168,79 ± 1789,50* 5942,1	5491,5 ± 1327,74
Середнє арифметичне ± СВ	6168,79 (28,2%)	5325,7 (26,3%)
AUC <sub>0-4</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>	0,9849 ± 0,01552*	0,9809 ± 0,01646
Середнє арифметичне ± СВ	938,7 ± 240,44	859,1 ± 182,23
Середнє арифметичне ± СВ	907,3 (27,7%)	839,3 (22,7%)
Середнє геометричне (КВ, %)		
С макс (нг/мл)	2,000 (1,00-4,02)	1,517 (1,00-3,10)
Т макс (год.)		
Медіана (мін., макс)		
t <sub>1/2</sub> (год.)	15,630 ± 7,0027*	17,273 ± 8,1291
Середнє арифметичне ± СВ		

Олмесартан	Геометричний LSM		Співвідношення LSM (C/D) (%)	Ді 90% (нижній, верхній) (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
	Терапія С (n = 29)	Терапія D (n = 29)			
AUC 0-t (нг·год./мл)	5790,3	5164,8	112,11	(103,3, 121,6)	18,1
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	5976,7*	5265,7	113,50	(104,7, 123,0)	17,4
С макс (нг/мл)	911,9	831,0	109,73	(101,8, 118,3)	16,8

Амлодипін	Вибірка 1	
	Терапія А (n = 30)	Терапія В (n=30)
AUC <sub>0-4</sub> (нг·год./мл)	152301,8 ± 42443,62	149952,8 ± 43336,46
Середнє арифметичне ± СВ	146500,5 (29,3%)	144154,0 (29,3%)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	168328,2 ± 52018,97	165875,9 ± 56421,90
Середнє арифметичне ± СВ	160308,7 (32,8%)	157724,4 (32,8%)
AUC <sub>0-4</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>	0,9150 ± 0,04480	0,9150 ± 0,4209
Середнє арифметичне ± СВ	3168,7 ± 806,56	3188,0 ± 746,42
Середнє арифметичне ± СВ	3074,2 (25,3%)	3104,8 (23,5%)
Середнє геометричне (КВ, %)		
Т макс (год.)	8,017 (6,00-12,1)	8,0000 (6,00-12,0)
Медіана (мін., макс)		
t <sub>1/2</sub> (год.)	40,74 ± 9,692	40,46 ± 9,168
Середнє арифметичне ± СВ		

Амлодипін	Геометричний LSM		Співвідношення LSM (A/B) (%)	Ді 90% (нижній, верхній) (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
	Терапія А (n = 30)	Терапія В (n = 30)			
AUC 0-t (нг·год./мл)	146500,5	144154,0	101,63	(99,13, 104,2)	5,7
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	160308,7	157724,4	101,64	(99,04, 104,3)	5,9
С макс (нг/мл)	3074,2	3104,8	99,01	(95,65, 102,5)	7,9

Амлодипін	Вибірка 2	
	Терапія С (n = 29)	Терапія D (n=29)
AUC <sub>0-4</sub> (нг·год./мл)	318909,8 ± 79462,16	309796,6 ± 69009,20
Середнє арифметичне ± СВ	309233,5 (26,1%)	301708,0 (24,5%)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	350212,2 ± 91655,26	341976,5 ± 84607,54
Середнє арифметичне ± СВ	338307,8 (27,8%)	331203,5 (27,0%)
AUC <sub>0-4</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>	0,9147 ± 0,03393	0,9117 ± 0,03650
Середнє арифметичне ± СВ	6842,1 ± 1646,74	6238,3 ± 1391,8
Середнє арифметичне ± СВ	6643,1 (24,6%)	6084,9 (23,3%)
Середнє геометричне (КВ, %)		
Т макс (год.)	6,100 (6,00-12,0)	7,983 (5,98-12,0)
Медіана (мін., макс)		
t <sub>1/2</sub> (год.)	40,24 ± 7,534	40,79 ± 7,114
Середнє арифметичне ± СВ		

	Амлодипін	Геометричний LSM		Співвідношення LSM (C/D) (%)	Ді 90% (нижній, верхній) (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
		Терапія C (n = 29)	Терапія D (n = 29)			
	AUC 0-t (нг·год./мл)	307953,3	303067,1	101,61	(97,25, 106,2)	9,7
	AUC 0-inf (нг·год./мл)	336543,6	332572,6	101,19	(96,58, 106,0)	10,3
	C макс (нг/мл)	6625,3	6118,6	108,28	(103,2, 113,6)	10,5
21. Результати оцінки безпеки	Серйозні чи тяжкі НЯ в період дослідження були відсутні. Більшість НЯ в період дослідження були низького ступеня тяжкості, жодне з НЯ в період дослідження середнього ступеня тяжкості не мало причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними препаратами. Один учасник був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ (опухання нижньої щелепи зліва / паротит) та помірної еозинофілії: ці НЯ в період дослідження були класифіковані як такі, що не мають причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними препаратами. Жодне НЯ в період дослідження не було класифіковане як таке, що має безсумнівний чи ймовірний зв'язок з досліджуваними препаратами.					
22. Висновок (резюме)	<p>Препарат CS-8663, таблетки для перорального прийому, нижчою дозою (комбінований препарат з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу, по 10 мг, та амлодипіну бесилату, по 5 мг) є біоеквівалентним одночасно застосовуваним препаратам Олметек®, 10 мг, та Антакал®, 5 мг, при прийомі натще.</p> <p>Препарат CS-8663, таблетки для перорального прийому, вищою дозою (комбінований препарат з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу, по 40 мг, та амлодипіну бесилату, по 10 мг) є біоеквівалентним одночасно застосовуваним препаратам Олметек®, 40 мг, та Антакал®, 10 мг, при прийомі натще.</p>					
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>(П. І. Б.)</p>					

## Звіт про клінічне випробування 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS-8635-A-U301 Рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах дослідження для оцінки ефективності та безпеки одночасного застосування комбінації трьох лікарських речовин, олмесартану медоксомілу (ОМ), амлодипіну бесилату (АМЛ) та гідрохлортіазиду (ГХТ) в терапії пацієнтів з гіпертензією.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 травня 2008 по 27 лютого 2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (317 дослідницьких центри)
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 2492 фактично: 2116 (завершили участь в Періоді II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Головною метою цього дослідження була оцінка того, чи забезпечує одночасний прийом ОМ, АМЛ та ГХТ клінічно значущу користь в порівнянні з прийомом двох з цих компонентів за показниками контролю артеріального тиску у пацієнтів з гіпертензією.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, 52-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах дослідження, проведене в три періоди, а саме: <b>Виведення раніше отримуваних препаратів – період I</b> (приблизно 3 тижні): підлягали включенню на етапі рандомізації усі пацієнти з середніми значеннями ДАТ $\geq 140$ мм рт.ст. та САТ $\geq 100$ мм рт.ст. чи середніми значеннями САТ $\geq 160$ мм рт.ст. та ДАТ $\geq 90$ мм рт.ст. під час двох візитів поспіль протягом Періоду I, різниця середніх значень САТ/ДАТ повинна була становити $\leq 20/10$ мм рт. ст., за результатами вимірювання під час кваліфікаційних візитів. <b>Період подвійної сліпої терапії – Період II</b> (день 1 – тиждень 12): період II полягав в проведенні 12-тижневої терапії. В день 1 пацієнти, що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення, були рандомізовані до однієї з чотирьох

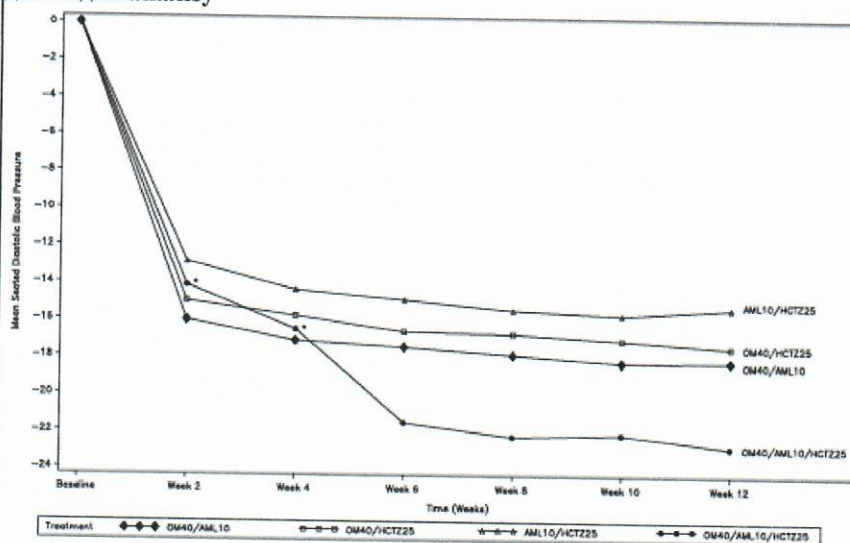
ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	<p>терапевтичних груп (ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг; ОМ по 40 мг + ГХТ, по 25 мг; АМЛ, по 10 мг + ГХТ, по 25 мг чи ОМ, по 40 мг + АМЛ, по 10 мг + ГХТ, по 25 мг), таку терапію пацієнти отримували з тижня 4 по тиждень 12.</p> <p><b>Відкритий етап терапії – Період III</b> (тиждень 12 – тиждень 52): період III полягав в 40-тижневій відкритій терапії для оцінки безпеки та ефективності трьохкомпонентної терапії. Після завершення участі в Періоді II усі пацієнти були переведені на комбінацію ОМ по 40 мг + АМЛ по 5 мг + ГХТ по 12,5 мг. Після 14 тижня пацієнтам, у яких не було досягнуто цільове значення АТ, коригували дозу, переводили на прийом ОМ по 40 мг + АМЛ по 10 мг + ГХТ по 25 мг, за рішенням дослідника.</p>
12. Основні критерії включення	В дослідження були включені пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком понад 18 років з гіпертензією (визначеної, як середнє значення артеріального тиску (АТ) в положенні сидячи $\geq 140/100$ мм рт. ст. чи середнє значення АТ $\geq 160/90$ мм рт.ст.). В дослідження могли бути включені пацієнти з щойно діагностованою гіпертензією, що не отримували терапію раніше, а також пацієнти, що вже отримували антигіпертензивні препарати.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Олмесартану медоксоміл (ОМ), 40 мг + амлодіпіну бесилат (АМЛ 10 мг) + гідрохлортіазид (ГХТ) 25 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОМ, 40 мг + АМЛ, 10 мг</li> <li>• ОМ, 40 мг + ГХТ, 25 мг</li> <li>• АМЛ, 10 мг + ГХТ, 25 мг</li> </ul>
15. Супутня терапія	Прийом стандартних антигіпертензивних препаратів був дозволений перед початком участі в дослідженні, подальший прийом повинен бути скасований в період виведення раніше отримуваних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна:</p> <p>Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в положенні сидячи через 12 тижнів, перенос вперед даних останнього спостереження (LOCF).</p> <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, систолічного артеріального тиску (САТ) в положенні сидячи через 12 тижнів, перенос вперед даних останнього спостереження (LOCF).</li> <li>• Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, ДАТ та САТ в положенні сидячи через 6, 8 10 та 12 тижнів.</li> <li>• Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, ДАТ та САТ в положенні сидячи через 2 тижні (порівняння з показниками при отриманні плацебо та кожної двокомпонентної терапії)</li> <li>• Кількість пацієнтів, що досягли цільових значень АТ через 6, 8 10 та 12 тижнів, перенос вперед даних останнього спостереження (тобто, <math>&lt; 130/85</math> мм рт.ст. чи <math>&lt; 130/80</math> мм рт.ст.,</li> </ul>

	<p>&lt; 120/80 мм рт.ст., ДАТ &lt; 90 мм рт.ст. і САТ &lt; 140 мм рт.ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, результатів амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ) за 24 години після 12 тижнів терапії для підгрупи пацієнтів (по 60 пацієнтів в кожній з терапевтичних груп), яким АМАТ був проведений до початку терапії та через 12 тижнів.</li> </ul>																																																																																																																																																						
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалась на даних щодо НЯ після початку терапії, результатах клінічних лабораторних аналізів, головних показниках життєдіяльності організму, результатах лікарських обстежень та ЕКГ обстежень за 12 відведеннями.																																																																																																																																																						
18. Статистичні методи	Аналіз даних за первинним критерієм ефективності (період II) полягав в порівнянні показників, визначених для кожної з терапевтичних груп, зміни ДАТ через 12 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії. Порівняння результатів кожного з видів терапії здійснювали з використанням моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA), з урахуванням фіксованих ефектів терапії. Наявність діабету, приналежність до певної вікової групи, расова приналежність та значення ДАТ до початку терапії враховували в якості коваріати.																																																																																																																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 628)</th> <th>ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 637)</th> <th>АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 600)</th> <th>ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 628)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)<sup>1</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>628</td> <td>637</td> <td>600</td> <td>627</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (СВ)</td> <td>55,1 (10,93)</td> <td>55,9 (10,78)</td> <td>54,6 (10,82)</td> <td>54,7 (11,22)</td> </tr> <tr> <td>Вікова група (n, %)<sup>(1)</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 65 років</td> <td>508 (80,9)</td> <td>505 (79,3)</td> <td>504 (84,0)</td> <td>504 (80,4)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 років</td> <td>120 (19,1)</td> <td>132 (20,7)</td> <td>96 (16,0)</td> <td>123 (19,6)</td> </tr> <tr> <td>≥ 75 років</td> <td>25 (4,0)</td> <td>19 (3,0)</td> <td>17 (2,8)</td> <td>18 (2,9)</td> </tr> <tr> <td>Стать (n, %)<sup>(1)</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>325 (51,8)</td> <td>339 (53,2)</td> <td>334 (55,7)</td> <td>320 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>303 (48,2)</td> <td>298 (46,8)</td> <td>266 (44,3)</td> <td>307 (49,0)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність (n, %)<sup>(1)</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>90 (14,3)</td> <td>85 (13,3)</td> <td>98 (16,3)</td> <td>96 (15,3)</td> </tr> <tr> <td>Не латиноамериканці</td> <td>538 (85,7)</td> <td>551 (86,5)</td> <td>502 (83,7)</td> <td>531 (84,7)</td> </tr> <tr> <td>Расова приналежність (n, %)<sup>(1,2)</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європейці / білі</td> <td>432 (68,8)</td> <td>422 (66,2)</td> <td>395 (65,8)</td> <td>415 (66,2)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі / африканці чи афроамериканці</td> <td>181 (28,8)</td> <td>200 (31,4)</td> <td>192 (32,0)</td> <td>184 (29,3)</td> </tr> <tr> <td>Азійці</td> <td>13 (2,1)</td> <td>10 (1,6)</td> <td>7 (1,2)</td> <td>19 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці та уродженці Аляски</td> <td>3 (0,5)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>4 (0,7)</td> <td>1 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>2 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0 (0,0)</td> <td>4 (0,6)</td> <td>5 (0,8)</td> <td>6 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (ф)<sup>3</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>628</td> <td>637</td> <td>600</td> <td>627</td> </tr> <tr> <td>Середня (СВ)</td> <td>95,9 (22,65)</td> <td>96,1 (22,55)</td> <td>96,1 (23,41)</td> <td>96,0 (23,24)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>628</td> <td>637</td> <td>600</td> <td>627</td> </tr> <tr> <td>Середній (СВ)</td> <td>170 (10,37)</td> <td>170,3 (10,52)</td> <td>170,4 (10,96)</td> <td>170,0 (10,50)</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)<sup>4</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>628</td> <td>637</td> <td>600</td> <td>627</td> </tr> <tr> <td>Середній (СВ)</td> <td>33 (7,27)</td> <td>33,1 (7,25)</td> <td>33,0 (7,05)</td> <td>33,2 (6,99)</td> </tr> </tbody> </table>		ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 628)	ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 637)	АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 600)	ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 628)	Вік (років) <sup>1</sup>					N	628	637	600	627	Середнє значення (СВ)	55,1 (10,93)	55,9 (10,78)	54,6 (10,82)	54,7 (11,22)	Вікова група (n, %) <sup>(1)</sup>					< 65 років	508 (80,9)	505 (79,3)	504 (84,0)	504 (80,4)	≥ 65 років	120 (19,1)	132 (20,7)	96 (16,0)	123 (19,6)	≥ 75 років	25 (4,0)	19 (3,0)	17 (2,8)	18 (2,9)	Стать (n, %) <sup>(1)</sup>					Чоловіча	325 (51,8)	339 (53,2)	334 (55,7)	320 (51,0)	Жіноча	303 (48,2)	298 (46,8)	266 (44,3)	307 (49,0)	Етнічна приналежність (n, %) <sup>(1)</sup>					Латиноамериканці	90 (14,3)	85 (13,3)	98 (16,3)	96 (15,3)	Не латиноамериканці	538 (85,7)	551 (86,5)	502 (83,7)	531 (84,7)	Расова приналежність (n, %) <sup>(1,2)</sup>					Європейці / білі	432 (68,8)	422 (66,2)	395 (65,8)	415 (66,2)	Чорношкірі / африканці чи афроамериканці	181 (28,8)	200 (31,4)	192 (32,0)	184 (29,3)	Азійці	13 (2,1)	10 (1,6)	7 (1,2)	19 (3,0)	Американські індіанці та уродженці Аляски	3 (0,5)	1 (0,2)	4 (0,7)	1 (0,2)	Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,3)	Інші	0 (0,0)	4 (0,6)	5 (0,8)	6 (1,0)	Маса тіла (ф) <sup>3</sup>					N	628	637	600	627	Середня (СВ)	95,9 (22,65)	96,1 (22,55)	96,1 (23,41)	96,0 (23,24)	Зріст (см)					N	628	637	600	627	Середній (СВ)	170 (10,37)	170,3 (10,52)	170,4 (10,96)	170,0 (10,50)	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>					N	628	637	600	627	Середній (СВ)	33 (7,27)	33,1 (7,25)	33,0 (7,05)	33,2 (6,99)
	ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 628)	ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 637)	АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 600)	ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 628)																																																																																																																																																			
Вік (років) <sup>1</sup>																																																																																																																																																							
N	628	637	600	627																																																																																																																																																			
Середнє значення (СВ)	55,1 (10,93)	55,9 (10,78)	54,6 (10,82)	54,7 (11,22)																																																																																																																																																			
Вікова група (n, %) <sup>(1)</sup>																																																																																																																																																							
< 65 років	508 (80,9)	505 (79,3)	504 (84,0)	504 (80,4)																																																																																																																																																			
≥ 65 років	120 (19,1)	132 (20,7)	96 (16,0)	123 (19,6)																																																																																																																																																			
≥ 75 років	25 (4,0)	19 (3,0)	17 (2,8)	18 (2,9)																																																																																																																																																			
Стать (n, %) <sup>(1)</sup>																																																																																																																																																							
Чоловіча	325 (51,8)	339 (53,2)	334 (55,7)	320 (51,0)																																																																																																																																																			
Жіноча	303 (48,2)	298 (46,8)	266 (44,3)	307 (49,0)																																																																																																																																																			
Етнічна приналежність (n, %) <sup>(1)</sup>																																																																																																																																																							
Латиноамериканці	90 (14,3)	85 (13,3)	98 (16,3)	96 (15,3)																																																																																																																																																			
Не латиноамериканці	538 (85,7)	551 (86,5)	502 (83,7)	531 (84,7)																																																																																																																																																			
Расова приналежність (n, %) <sup>(1,2)</sup>																																																																																																																																																							
Європейці / білі	432 (68,8)	422 (66,2)	395 (65,8)	415 (66,2)																																																																																																																																																			
Чорношкірі / африканці чи афроамериканці	181 (28,8)	200 (31,4)	192 (32,0)	184 (29,3)																																																																																																																																																			
Азійці	13 (2,1)	10 (1,6)	7 (1,2)	19 (3,0)																																																																																																																																																			
Американські індіанці та уродженці Аляски	3 (0,5)	1 (0,2)	4 (0,7)	1 (0,2)																																																																																																																																																			
Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,3)																																																																																																																																																			
Інші	0 (0,0)	4 (0,6)	5 (0,8)	6 (1,0)																																																																																																																																																			
Маса тіла (ф) <sup>3</sup>																																																																																																																																																							
N	628	637	600	627																																																																																																																																																			
Середня (СВ)	95,9 (22,65)	96,1 (22,55)	96,1 (23,41)	96,0 (23,24)																																																																																																																																																			
Зріст (см)																																																																																																																																																							
N	628	637	600	627																																																																																																																																																			
Середній (СВ)	170 (10,37)	170,3 (10,52)	170,4 (10,96)	170,0 (10,50)																																																																																																																																																			
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>																																																																																																																																																							
N	628	637	600	627																																																																																																																																																			
Середній (СВ)	33 (7,27)	33,1 (7,25)	33,0 (7,05)	33,2 (6,99)																																																																																																																																																			
20. Результати ефективності	<p>Таблиця S1: зміна діастолічного та систолічного артеріального тиску в положенні сидячи (мм рт.ст.), через 12 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії, перенос вперед даних останнього спостереження (LOCF), повний набір даних для аналізу</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 624)</th> <th>ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 627)</th> <th>АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 593)</th> <th>ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 614)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 624)	ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 627)	АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 593)	ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 614)																																																																																																																																																	
	ОМ 40 / АМЛ 10 (N = 624)	ОМ 40 / ГХТ 25 (N = 627)	АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 593)	ОМ 40/ АМЛ 10 / ГХТ 25 (N = 614)																																																																																																																																																			

Діастолічний артеріальний тиск в положенні сидячи				
п (1)	624	627	593	614
До початку терапії (2)				
Середнє значення (СВ)	101,0 (7,81)	100,6 (8,16)	101,2 (7,58)	100,9 (7,46)
Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії				
Середнє значення (СВ)	-17,8(9,47)	-16,5 (10,84)	-14,8 (8,78)	-21,5 (10,25)
Середнє найменших квадратів (СП)	-18,0 (0,45)	-16,9 (0,45)	-15,1 (0,46)	-21,8 (0,45)
P-рівень (3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Порівняння результатів при отриманні різної терапії				
Порівняння	Середнє найменших квадратів (СП)		P-рівень	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/АМЛ10	-3,8 (0,53)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/ГХТ325	-4,9 (0,53)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з АМЛ10/ГХТ325	-6,7 (0,54)		<0,0001	
Систолічний артеріальний тиск в положенні сидячи				
п (1)	624	627	593	614
До початку терапії (2)				
Середнє значення (СВ)	168,2 (13,50)	169,0 (14,88)	168,9 (14,47)	168,0 (13,40)
Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії				
Середнє значення (СВ)	-31,1 (15,44)	-31,2 (18,58)	-28,9 (15,12)	-38,1 (17,40)
Середнє найменших квадратів (СП)	-30,0 (0,74)	-29,7 (0,73)	-27,5 (0,76)	-37,1 (0,74)
P-рівень (3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Порівняння результатів при отриманні різної терапії				
Порівняння	Середнє найменших квадратів (СП)		P-рівень	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/АМЛ10	-7,1 (0,87)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/ГХТ325	-7,4 (0,86)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з АМЛ10/ГХТ325	-9,6 (0,88)		<0,0001	

Малюнок S1: середня зміна діастолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) в положенні сидячи в кожній з груп рандомізованої терапії – повний набір даних для аналізу



Таблиця S2: кількість (%) пацієнтів, у яких була досягнута цільовий показник артеріального тиску через 12 тижнів, LOCF, повний набір даних для аналізу

	OM 40 / АМЛ 10 (N = 624)	OM 40 / ГХТ3 25 (N = 627)	АМЛ 10 / ГХТ3 25 (N = 593)	OM 40/ АМЛ 10 / ГХТ3Т 25 (N = 614)
Кількість пацієнтів, у яких були досягнуті цільові показники (n)	287	292	207	395
Відсоток пацієнтів, у яких були досягнуті цільові показники (n/N)	46,0	46,6	34,9	64,3
P-рівень, порівняння з результатами при отриманні OM40 / АМЛ 10 / ГХТ325 (1)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблиця S3: зміна середнього результату 24-годинного амбулаторного моніторингу артеріального тиску (мм рт. ст.) через 12 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії / раннього відсторонення – аналіз даних підгрупи АМАТ

	OM 40 / АМЛ 10 (N = 624)	OM 40 / ГХТ3 25 (N = 627)	АМЛ 10 / ГХТ3 25 (N = 593)	OM 40/ АМЛ 10 / ГХТ3Т 25 (N = 614)



<b>24-годинний діастолічний артеріальний тиск</b>				
n (1)	96	101	83	100
До початку терапії (2)				
Середнє значення (СВ)	88,6 (10,41)	88,7 (10,22)	88,6 (10,07)	87,2 (9,38)
Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії				
Середнє значення (СВ)	-13,9(8,09)	-14,5 (8,73)	-10,7 (7,46)	-18,0 (8,11)
Середнє найменших квадратів (СП)	-13,8 (0,69)	-14,3 (0,68)	-10,5 (0,75)	-18,5 (0,68)
P-рівень (3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Порівняння результатів при отриманні різної терапії</b>				
<b>Порівняння</b>	<b>Середнє найменших квадратів (СП)</b>		<b>P-рівень</b>	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/АМЛ10	-4,7 (0,97)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/ГХТ325	-4,2 (0,96)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з АМЛ10/ГХТ325	-8,0 (1,01)		<0,0001	
<b>Систолічний артеріальний тиск в положенні сидячи</b>				
n (1)	96	101	83	100
До початку терапії (2)				
Середнє значення (СВ)	149,7 (13,91)	147,3 (13,63)	147,0 (12,13)	147,4 (13,58)
Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії				
Середнє значення (СВ)	-23,5 (11,80)	-23,9 (13,10)	-18,5 (10,67)	-30,3 (13,85)
Середнє найменших квадратів (СП)	-23,6 (1,09)	-24,2 (1,06)	-19,0 (1,17)	-30,6 (1,07)
P-рівень (3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Порівняння результатів при отриманні різної терапії</b>				
<b>Порівняння</b>	<b>Середнє найменших квадратів (СП)</b>		<b>P-рівень</b>	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/АМЛ10	-8,0 (1,53)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з OM40/ГХТ325	-6,4 (1,51)		<0,0001	
OM40 /АМЛ10 / ГХТ325 в порівнянні з АМЛ10/ГХТ325	-11,6 (1,59)		<0,0001	

21. Результати оцінки безпеки	<p>Нові чи неочікувані проблеми безпеки, пов'язані з кожним з компонентів двокомпонентної терапії, зумовлені одночасним застосуванням OM 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 10 мг, виявлені не були. В цьому дослідженні, при отриманні пацієнтами комбінованої терапії, ідентифіковані не були. Була відсутня і вірогідна різниця кількості пацієнтів, у яких виникли НЯ в період терапії та СНЯ, пов'язані з лікарськими препаратами, чи кількості пацієнтів, яких було відсторонено від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ в період терапії, в різних терапевтичних групах. В цілому, у 585 (25,4%) пацієнтів виникли НЯ в період терапії, що мали причинно-наслідковий зв'язок з лікарськими препаратами. Частка пацієнтів з НЯ в період терапії, що мали причинно-наслідковий зв'язок з лікарськими препаратами, становила 20,9% - 29,7%. В цілому, СНЯ виникли у 35 пацієнтів; СНЯ, класифіковане як таке, що має причинно-наслідковий зв'язок з лікарськими препаратами, виникло лише у одного пацієнта (з групи OM 40 мг + АМЛ 10 мг). У пацієнта виникла стенокардія, класифікована як така, причинно-наслідковий зв'язок з терапією є ймовірним.</p>
-------------------------------	--

22. Висновок (резюме)	<p>Комбінація OM, АМЛ та ГХТ забезпечувала зниження середнього значення ДАТ та САТ вірогідно більшою мірою ніж двокомпонентна терапія, проведена із застосуванням двох компонентів потрійної комбінації. Комбінація OM 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 25 мг забезпечила найбільше зниження середніх значень ДАТ та САТ. Більше зниження артеріального тиску, забезпечене трьохкомпонентною комбінованою терапією, в порівнянні з двокомпонентною комбінованою терапією, за результатами вимірювання АТ, було підтверджене аналізом результатів 24-годинного амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Різниця, при порівнянні середнього зниження ДАТ та САТ, обох результатів визначення діастолічного та систолічного тиску, за даними 24-годинного амбулаторного моніторингу артеріального тиску, при отриманні трьохкомпонентної комбінованої терапії, в порівнянні з</p>
-----------------------	---

	двокомпонентною комбінованою терапією, була статистично вірогідною та клінічно значущою.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

## Звіт про клінічне випробування 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS-8663-A-U301  Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване факторіальне дослідження для оцінки ефективності та безпеки одночасного застосування олмесартану медоксомілу плюс амлодипіну в порівнянні з ізольованим застосуванням цих препаратів в терапії пацієнтів з гіпертензією середнього та високого ступеня тяжкості.  Результати відкритого етапу дослідження, з тижня 8 по тиждень 52.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 02 травня 2005 по 09 січня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (172 дослідницьких центри)
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 1684 фактично: 1400 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Період III (відкритий додатковий етап дослідження): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отримання інформації щодо ефективності та безпеки довготривалого одночасного застосування ОМ + АМЛІ (з доданням ГХТ при необхідності).</li> <li>• Оцінка кількості (%) пацієнтів, що досягли контролю АТ (визначений, як АТ &lt; 140/90 мм рт.ст. чи &lt; 130/80 для пацієнтів, що страждають на діабет).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, 52-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в паралельних групах, факторіальне дослідження, проведене в три періоди, а саме:  <b>Виведення раніше отримуваних препаратів – період I</b> (приблизно 2 тижні): протягом періоду I був передбачений один візит на етапі скринінгу пацієнтів, що не отримували антигіпертензивні препарати раніше, та виведення раніше отримуваних препаратів з організму пацієнтів, що отримували антигіпертензивні препарати раніше.

	<p>Підлягали включенню на етапі рандомізації усі пацієнти з середнім ДАТ <math>\geq 95</math> мм рт.ст. та <math>\leq 120</math> мм рт.ст. на час візиту 3 на етапі рандомізації, під час візиту 3.</p> <p><b>Період подвійної сліпої терапії – Період II</b> (день 1 – тиждень 8): період II полягав в проведенні 8-тижневої терапії. Пацієнти, що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення, були рандомізовані, в однаковій кількості, до однієї з 12 терапевтичних груп, а саме: групи отримання плацебо, олмесартану медоксомілу (ОМ), по 10 мг, ОМ по 20 мг, ОМ по 40 мг, амлодипіну бесилату (АМЛ), по 5 мг, АМЛ по 10 мг, ОМ по 10 мг + АМЛ по 5 мг, ОМ по 20 мг + АМЛ по 5 мг, ОМ по 10 мг + АМЛ по 10 мг, ОМ по 20 мг + АМЛ по 10 мг чи ОМ по 40 мг + АМЛ по 10 мг.</p> <p><b>Відкритий етап терапії – Період III</b> (тиждень 8 – тиждень 52): період III полягав в 44-тижневій відкритій терапії. Після завершення участі в Періоді II усі пацієнти були переведені на комбінацію ОМ по 40 мг + АМЛ по 5 мг. Пацієнтам, у яких не був забезпечений адекватний контроль АТ, дозу підвищували до ОМ по 40 мг + АМЛ по 10 мг. Пацієнтам, у яких був відсутній адекватний контроль АТ і після підвищення дози, додавали ГХТ по 12,5 мг, і при необхідності по 25 мг, для забезпечення контролю АТ.</p>
12. Основні критерії включення	В дослідження були включені пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком понад 18 років з гіпертензією (визначеної, як середнє значення артеріального тиску (АТ) в положенні сидячи $\geq 140 / 100$ мм рт. ст. чи середнє значення АТ $\geq 160/90$ мм рт.ст.). В дослідження могли бути включені пацієнти з щойно діагностованою гіпертензією, що не отримували терапію раніше, а також пацієнти, що вже отримували антигіпертензивні препарати.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Олмесартану медоксоміл (ОМ), 40 мг + амлодипіну бесилат (АМЛ), 5 мг</li> </ul>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОМ, 40 мг + АМЛ, 10 мг</li> <li>ОМ, 40 мг + АМЛ, 10 мг + гідрохлортіазид (ГХТ), 12,5 мг</li> <li>ОМ, 40 мг + АМЛ, 10 мг + ГХТ, 25 мг</li> </ul>
15. Супутня терапія	Прийом стандартних антигіпертензивних препаратів був дозволений перед початком участі в дослідженні, подальший прийом повинен бути скасований в період виведення раніше отримуваних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>Середні значення ДАТ після 44 тижнів терапії з інтенсифікацією терапії – з ОМ 40 + АМЛ 5 мг до ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг та ОМ 40 + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5/25 мг, відповідно.</li> <li>Кількість (%) пацієнтів, що досягли контролю АТ (визначений, як АТ <math>&lt; 140/90</math> мм рт.ст. чи <math>&lt; 130/80</math> для пацієнтів, що страждають на діабет).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Частота, серйозність та тяжкість НЯ після початку терапії.
18. Статистичні методи	Для оцінки ефективності застосовували методи підсумкової статистики з наведенням даних щодо середніх значень ДАТ та САТ з урахуванням дози прийому на час кожного з візитів на етапі відкритої

	<p>терапії.</p> <p>Підсумкова статистика була застосована також і для оцінки ефекту збільшення дози, який полягав в зміні значень ДАТ та САТ при зміні дози. Цей ефект розраховували, як значення АТ на час останнього візиту в період отримання препаратів новою дозою мінус значення АТ на час останнього візиту в період отримання препаратів попередньою дозою. На додаток, були підсумовані дані щодо кількості та відсотку пацієнтів, що досягли цільових значень АТ при отриманні кожного з режимів дозування.</p>					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Характеристики до початку терапії</b>		<b>Пацієнти, включені в період III (N = 1684)</b>			
	Вік (років) <sup>1</sup>					
	N		1684			
	Середнє значення (СВ)		54,1 (10,98)			
	Вікова група (n, %) <sup>2</sup>					
	< 65 років		1353 (80,3)			
	≥ 65 років та < 75 років		277 (16,4)			
	≥ 75 років		54 (3,2)			
	Стать (n, %) <sup>2</sup>					
	Чоловіча		927 (55,0)			
	Жіноча		757(45,0)			
	Етнічна приналежність (n, %) <sup>2</sup>					
	Латиноамериканці		214 (12,7)			
	Не латиноамериканці		1468 (87,2)			
	Расова приналежність (n, %) <sup>2</sup>					
Європейці		1205 (71,6)				
Чорношкірі		413 (24,5)				
Азійці		33 (2,0)				
Американські індіанці та уродженці Аляски		10 (0,6)				
Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів		1 (0,1)				
Інші		31 (1,8)				
Маса тіла (кг) <sup>3</sup>						
N		1683				
Середня (СВ)		95,1 (21,77)				
Зріст (см)						
N		1672				
Середній (СВ)		170,2 (10,40)				
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>						
N		1671				
Середній (СВ)		33,4 (7,08)				
20. Результати ефективності	<b>Таблиця 7: діастолічний артеріальний тиск в положенні сидячи (мм рт.ст.), в різні тижні та з урахуванням режиму дозування – дані усіх пацієнтів, включених в Період III</b>					
	<b>Тиждень</b>	<b>ОМ40 / АМЛ15</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 12,5</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 25</b>	<b>Інше<sup>4</sup></b>
	До початку терапії <sup>1</sup>					
	N	1683				
	Середній ± СВ	101,5 ± 4,97				
	Тиждень 10					
	N	1640	11			3
	Середній ± СВ	86,0 ± 9,28	92,8 ± 8,07			75,3 ± 3,61
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	792 (48,3)	2 (18,2)			3 (100,0)
	Тиждень 12					
	N	882	694	32		14
	Середній ± СВ	82,1 ± 7,69	87,0 ± 8,26	92,6 ± 7,88		82,5 ± 7,55
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	643 (72,9)	247 (35,6)	1(3,1)		10 (71,4)
	Тиждень 18					
	N	697	435	391	30	22
Середній ± СВ	81,7 ± 7,68	83,7 ± 7,95	85,8 ± 8,67	85,0 ± 7,39	84,4 ± 7,59	

	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	526 (75,5)	247 (56,8)	145 (37,1)	7 (23,3)	13 (59,1)
	Тиждень 26					
	N	564	391	308	232	31
	Середній ± СВ	80,9 ± 7,71	82,4 ± 7,61	83,6 ± 8,11	85,0 ± 8,09	85,017,15
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	450 (79,8)	271 (69,3)	167 (54,2)	68 (29,3)	15(48,4)
	Тиждень 34					
	N	479	360	279	316	37
	Середній ± СВ	80,1 ± 7,62	81,7 ± 7,30	81,5 ± 7,65	83,7 ± 8,08	81,8 ± 8,12
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	412 (86,0)	268 (74,4)	192 (68,8)	131 (41,5)	23 (62,2)
	Тиждень 42					
	N	431	335	258	355	47
	Середній ± СВ	79,2 ± 7,01	80,5 ± 7,67	80,1 ± 7,52	82,5 ± 8,42	80,9 ± 6,93
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	387 (89,8)	268 (80,0)	199 (77,1)	185 (52,1)	35 (74,5)
	Тиждень 52					
	N	412	312	248	372	56
	Середній ± СВ	79,8 ± 7,51	81,3 ± 7,56	80,5 ± 8,49	82,7 ± 8,38	79,1 ± 9,64
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	355(86,2)	244 (78,2)	171 (69,0)	180 (48,4)	40( 71,4)
	Тиждень 52 / ЕТ					
	N	525	378	287	419	63
	Середній ± СВ	81,0 ± 8,46	82,4 ± 8,14	81,0 ± 8,78	83,4 ± 8,72	79,4 ± 9 90
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	420 (80,0)	267 (70,6)	191 (66,6)	194 (46,3)	43 (68,3)
	Тиждень 54 / Період наступного спостереження					
	N	398	303	242	365	51
	Середній ± СВ	82,6 ± 9,03	84,3 ± 9,17	85,0 ± 10,41	87,4 ± 9,85	84,5 ± 10,14
	n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	263(66,1)	172 (56,8)	108 (44,6)	103(28,2)	31 (60,8)
	(ЕТ – завершення терапії)					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В цілому, 525 пацієнтів продовжували прийом ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 5 мг, середнє значення ДАТ у них становило 81,0 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 127 мм рт.ст. З них 80,0% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</li> <li>• В цілому, 378 пацієнтів продовжували прийом ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, середнє значення ДАТ у них становило 82,4 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 130,9 мм рт.ст. З них 70,6% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</li> <li>• В цілому, 287 пацієнтів отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 12,5 мг, середнє значення ДАТ у них становило 130,7 мм рт.ст. З них 66,6% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</li> <li>• В цілому, 419 пацієнтів отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 25 мг, середнє значення ДАТ у них становило 83,4 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 136,8 мм рт.ст. З них 46,3% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</li> </ul>					
21. Результати оцінки безпеки	Нові проблеми безпеки в цьому дослідженні, при отриманні пацієнтами комбінованої терапії, ідентифіковані не були. В період участі у відкритому додатковому етапі дослідження НЯ виникли у 622 (37,0%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 5 мг, у 455 (40,5%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, у 312 (42,2%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 12,5 мг, та у 248 (56,4%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 25 мг.					
22. Висновок (резюме)	З середнього артеріального тиску до початку терапії, 163,6 / 101,5 мм рт.ст, зниження АТ спостерігали у пацієнтів всіх груп комбінованої терапії через 52 тижні, 66,7% пацієнтів з когорт дослідження досягли					

	цільових показників. Середнє значення АТ для когорти пацієнтів в цілому через 52 тижні становило 131,2 / 81,9 мм рт.ст. На цей час найнижче середнє значення АТ (127,6 / 81,0 мм рт.ст.) та найбільша кількість пацієнтів, що досягли цільових показників АТ, були в групі подальшого прийому ОМ по 40 мг + АМЛ по 5 мг, тобто, в групі, в якій була відсутня потреба збільшення дози амлодипіну, і в якій не застосовували гідрохлортіазид. Пацієнти в групах, де було необхідним збільшення дози АМЛ чи додання ГХТ, страждали на гіпертензію вищого ступеня тяжкості та / або були більш резистентними до антигіпертензивної дії терапії.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS-8663 –А-Е303 Дослідження результатів додання олмесартану медоксомілу до терапії пацієнтів з гіпертензією середнього - високого ступеня тяжкості, у яких не були досягнуті цільові показники артеріального тиску при ізольованому отриманні амлодипіну по 5 мг. Результати відкритого етапу терапії – період ІV
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	з 03 жовтня 2005 по 08 травня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Фінляндія, Німеччина, Італія, Нідерланди, Польща, Росія, Великобританія, Україна (75 дослідницьких центрів).
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 692 фактично: 673 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Демонстрація додаткової антигіпертензивної ефективності, зниження ДАТ, забезпечене доданням олмесартану медоксомілу (ОМ), по 10 мг, 20 мг чи 40 мг, до терапії пацієнтів з гіпертензією середнього - високого ступеня тяжкості, адекватний контроль якої не був забезпечений при ізольованому отриманні амлодипіну (АМЛ) по 5 мг, оцінка за результатами стандартного вимірювання АТ після 8 тижнів подвійної сліпої терапії.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, 52-тижневе, фази ІІІ, в паралельних групах, багатоцентрове, міжнародне дослідження, що складалось з чотирьох періодів: <b>Період І:</b> 8-тижневий період відкритої терапії з ізольований застосуванням АМЛ по 5 мг. <b>Період ІІ:</b> 8-тижневий період подвійної сліпої терапії з рандомізацією до групи отримання фіксованої комбінації ОМ та АМЛ. <b>Період ІІІ:</b> 8-тижневий період подвійної сліпої терапії зі збільшенням дози при необхідності.



	<b>Період IV:</b> 28-тижневий період відкритої довготривалої терапії зі збільшенням дози при необхідності.
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком $\geq 18$ років, з гіпертензією середнього – високого ступеня тяжкості. Для включення в період I дослідження середнє значення ДАТ повинно було становити $\geq 100$ мм рт. ст. та середнє значення САТ $\geq 160$ мм рт. ст. Для включення в період II дослідження середнє значення ДАТ повинно було становити $\geq 90$ мм рт. ст. та середнє значення САТ $\geq 140$ мм рт. ст. Для включення в період III дослідження пацієнти повинні були не досягти цільового рівня АТ 140/90 мм рт.ст. (130/80 для пацієнтів з діабетом) в Період II. Для включення в період IV дослідження пацієнти повинні були не досягти цільового рівня АТ 140/90 мм рт.ст. (130/80 для пацієнтів з діабетом) в Період III.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Період I. АМЛ, 5 мг Період II: плацебо + АМЛ, 5 мг Період III: плацебо + АМЛ, 5 мг, ОМ 10 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 20 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 40 мг + АМЛ, 5 мг Період IV: ОМ 40 мг + АМЛ, 5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Період I. відсутній Період II: ОМ 10 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 20 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 40 мг + АМЛ, 5 мг Період III: ОМ 20 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 40 мг + АМЛ, 5 мг, ОМ 40 мг + АМЛ, 5 мг Період IV: ОМ 40 мг + АМЛ, 10 мг; ОМ 40 мг + АМЛ, 10 мг + ГХТ 12,5 мг; ОМ 40 мг + АМЛ, 10 мг + ГХТ 25 мг
15. Супутня терапія	Прийом стандартних антигіпертензивних препаратів був дозволений перед початком участі в дослідженні, подальший прийом повинен бути скасований в період виведення раніше отримуваних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Середнє значення ДАТ через 28, 34, 43 та 52 тижні</li> <li>• Середнє значення САТ через 28, 34, 43 та 52 тижні</li> <li>• Середня зміна значень ДАТ та САТ протягом періоду IV при переведенні з одного режиму дозування на наступний.</li> <li>• Кількість (%) пацієнтів, що досягли цільових значень артеріального тиску (140/90 мм рт.ст.; 130/80 мм рт.ст. для пацієнтів з діабетом).</li> <li>• Кількість (%) пацієнтів, що досягли порогових значень артеріального тиску (<math>&lt;120/80</math> мм рт.ст.; <math>&lt;130/80</math> мм рт.ст., <math>&lt;130/85</math> мм рт.ст. і <math>&lt;140/90</math> мм рт.ст.) протягом періоду IV.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалась на даних щодо НЯ після початку терапії, результатах клінічних лабораторних аналізів, головних показників життєдіяльності організму, результатах лікарського обстеження та ЕКГ обстеження за 12 відведеннями.
18. Статистичні методи	Середні значення ДАТ та САТ були підсумовані через 28, 34, 43 та 52 тижні, з урахуванням виду терапії, отримуваної пацієнтами, включеними до періоду IV. Методами описової статистики були розраховані ефект збільшення дози, з кількісним визначенням

	середньої зміни значень ДАТ та САТ при зміні терапевтичного режиму з ОМ 40 мг + АМЛ 5 мг на ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг, з ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг на ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5 мг та з ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5 мг на ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 25 мг.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Характеристики</b>		<b>Усі пацієнти, включені в Період IV (N = 692)</b>		
	Стать [n (%)]				
	Чоловіча		430 (62,1)		
	Жіноча		262 (37,9)		
	Етнічна приналежність, n (%)				
	Європейці		690 (99,7)		
	Інші		2 (0,3)		
	Вік (років)				
	n		692		
	Середній (СВ)		55,7 (9,52)		
	Вікова група, n (%)				
	< 65 років		547 (79,0)		
	≥ 65 років		145 (21,0)		
	≥ 65 років - < 75 років		137 (19,8)		
	≥ 75 років		8 (1,2)		
	Маса тіла (кг)				
	n		692		
	Середня (СВ)		84,3 (13,64)		
	Зріст (см)				
	n		692		
Середній (СВ)		170,8 (13,64)			
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )					
n		692			
Середній (СВ)		28,8 (3,86)			
20. Результати ефективності	<b>Часова точка</b>	<b>ОМ40 / АМЛ15</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 12,5</b>	<b>ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 25</b>
	<b>Статистичні дані</b>				
	<b>Тиждень 8 (вихідні дані)</b>				
	N, включені в період IV	692			
	ДАТ, сидячи, середне (СВ)	97,0 (5,11)			
	САТ, сидячи, середне (СВ)	154,5 (10,89)			
	<b>Тиждень 28</b>				
	N	665	20		
	ДАТ, сидячи, середне (СВ)	84,1 (7,63)	89,7 (7,44)		
	САТ, сидячи, середне (СВ)	133,4 (12,68)	141,8 (14,45)		
	n (%) до цільового значення АТ (1)	468 (70,4)	9 (45,0)		
	<b>Тиждень 34</b>				
	N	546	114	13	4
	ДАТ, сидячи, середне (СВ)	83,6(7,04)	90,6 (6,33)	89,6(8,00)	86,3(4,91)
	САТ, сидячи, середне (СВ)	132,3(10,68)	143,2 (13,26)	143,1(10,82)	140,8(10,64)
	n (%) до цільового значення АТ (1)	403(73,8)	38(33,3)	5 (38,5)	1 (25,0)
	<b>Тиждень 43</b>				
	N	467	135	66	5
	ДАТ, сидячи, середне (СВ)	82,9 (6,08)	86,0 (6,42)	87,8 (6,57)	89,7(8,66)
	САТ, сидячи, середне (СВ)	131,3 (10,55)	136,9 (11,10)	140,9 (10,62)	144,3 (13,29)
	n (%) до цільового значення АТ (1)	364 (77,9)	76 (56,3)	23 (34,8)	2 (40,0)
	<b>Тиждень 52 (2)</b>				
	N	431	142	68	27
ДАТ, сидячи, середне (СВ)	83,2 (6,47)	85,3 (6,63)	87,3 (5,99)	89,7 (5,42)	
САТ, сидячи, середне (СВ)	131,6 (10,18)	134,8 (9,79)	138,3 (10,52)	145,6 (14,48)	
n (%) до цільового значення АТ (1)	321 (74,5)	84 (59,2)	32 (47,1)	9 (33,3)	
<b>Тиждень 52 / завершення терапії</b>					
N	452	144	68	27	
ДАТ, сидячи, середне (СВ)	83,1 (6,56)	85,4 (6,82)	87,3 (5,99)	89,7 (5,42)	

САТ, сидячи, середнє (СВ)	131,4 (10,74)	135,0(9,95)	138,3 (10,52)	145,6 (14,48)
n (%) до цільового значення АТ (1)	336 (743)	85 (59,0)	32 (47,1)	9 (33,3)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 691 пацієнтів, що отримували ОМ 40 мг + АМЛ 5 мг, 537 (77,7%) досягли граничного значення АТ &lt; 140/90 мм рт.ст., 361 (52,2%) досягли граничного значення АТ &lt; 130/85 мм рт.ст. Також 229 (33,1%) пацієнтів досягли граничного значення АТ &lt; 130/80 мм рт.ст. та 91 (13,2%) пацієнт досяг граничного значення АТ &lt; 120/80 мм рт.ст.</li> <li>• 3 243 пацієнтів, що отримували ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг, 131 (53,0%) досягли граничного значення АТ &lt; 140/90 мм рт.ст., 50 (20,6%) досягли граничного значення АТ &lt; 130/85 мм рт.ст.; 20 (8,2%) пацієнтів досягли граничного значення АТ &lt; 130/80 мм рт.ст. та 6 (2,5%) пацієнтів досягли граничного значення АТ &lt; 120/80 мм рт.ст.</li> <li>• 3 93 пацієнтів, що отримували ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5 мг, 47 (50,5%) досягли граничного значення АТ &lt; 140/90 мм рт.ст., 10 (10,8%) досягли граничного значення АТ &lt; 130/85 мм рт.ст.; 5 (5,4%) пацієнтів досягли граничного значення АТ &lt; 130/80 мм рт.ст. та 1 (1,1%) пацієнт досяг граничного значення АТ &lt; 120/80 мм рт.ст.</li> <li>• 3 28 пацієнтів, що отримували ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 25 мг, 11 (39,3%) досягли граничного значення АТ &lt; 140/90 мм рт.ст., 1 (3,6%) досяг граничного значення АТ &lt; 130/85 мм рт.ст.; і жоден з пацієнтів не досяг нижчих граничних значень АТ.</li> </ul>			
21. Результати оцінки безпеки	<p>В цілому, у 228 (33,0%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 5 мг, 60 (24,7%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг, 17 (18,3%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5 мг та 7 (25,0%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 25 мг, виникли НЯ в період участі в Періоді ІV дослідження. У 42 (6,1%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 5 мг, 11 (4,5%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг, 3 (3,2%) пацієнтів при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 12,5 мг та 1 (3,6%) пацієнта при отриманні ОМ 40 мг + АМЛ 10 мг + ГХТ 25 мг, виникли НЯ в період участі дослідженні, класифіковані як такі, що мають причинно-наслідковий зв'язок до досліджуваними препаратами. Більшість НЯ в період участі дослідженні були низького та середнього ступеня тяжкості.</p>			
22. Висновок (резюме)	<p>Довготривала терапія із застосуванням ОМ + АМЛ забезпечує збереження ефекту зниження АТ, спостереженого в попередніх періодах дослідження. Нові проблеми безпеки при застосуванні комбінації ОМ + АМЛ, та при доданні ГХТ при необхідності, ідентифіковані не були, що не є неочікуваним для цих класів лікарських засобів. В цілому, частота небажаних явищ була низькою при отриманні пацієнтами терапії усіма дослідженими режимами. Довготривала терапія із застосуванням ОМ + АМЛ чи трьохкомпонентної комбінації, ОМ + АМЛ + ГХТ, була безпечною та добре переносимою.</p>			

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8635-A-U101 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, перехресне дослідження олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду, для оцінки біодоступності при прийомі в формі препарату Бенікар ГХТ® (Benicar HCT®) плюс Норваск® (Norvasc®) разом та окремо здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 червня 2007 по 03 вересня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 36 фактично: 32 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка біоеквівалентності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду при прийомі разом, в формі препарату Бенікар ГХТ® та Норваск® та при прийомі окремо. Вторинна: оцінка безпеки та переносимості при одночасному прийомі препаратів Бенікар ГХТ® та Норваск®.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з одноразовим прийомом, в три періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бенікар ГХТ® (олмесартану медоксоміл / гідрохлортіазид)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Норваск® (амлодипіну бесілат)
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки	Були розраховані значення наступних ФК параметрів олмесартану,

ефективності	амлодипіну та гідрохлортіазиду: $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC\%extr$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $\Lambda\text{mbda } Z$ , $t_{1/2}$ та $CL/F$				
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ ОМ, АМЛ та ГХТ. До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>В цілому (n = 36)</b>		
	Стать	Чоловіча	28 (77,8%)		
	N (%)	Жіноча	8 (22,2%)		
	Етнічна приналежність	Латиноамериканці	11 (30,61%)		
	N (%)	Не латиноамериканці	25 (69,4%)		
	Расова приналежність	Американські індіанці / уродженці Аляски	2 (5,6%)		
	N (%)	Азійці	1 (2,8%)		
		Чорношкірі чи афроамериканці	26 (72,2%)		
		Білі	7 (19,4%)		
	Вік (років)	Середній $\pm$ СВ	30,5 $\pm$ 7,66		
	Медіана (мін. – макс.)	30,5 (19 – 45)			
Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ	176,5 $\pm$ 9,85			
	Медіана (мін. – макс.)	177,0 (156 – 193)			
Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ	80,83 $\pm$ 12,559			
	Медіана (мін. – макс.)	79,25 (53,6 – 107,6)			
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ	25,86 $\pm$ 2,829			
	Медіана (мін. – макс.)	26,43 (19,4 – 31,0)			
20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>		<b>Терапія А N = 34</b>	<b>Терапія В N=35</b>	
	$AUC_{0-t}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		6134,4 $\pm$ 1676,74 5938,7 (25,8%)	6399,5 $\pm$ 1816,81 6068,9 (38,3%)	
	$AUC_{0-inf}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		6249,8 $\pm$ 1678,98 6055,8 (25,5%)	6501,9 $\pm$ 1837,56 6189,9 (35,8%)	
	$C_{max}$ (нг/мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		912,5 $\pm$ 305,57 871,2 (30,7%)	1016,3 $\pm$ 317,94 957,4 (40,2%)	
	$T_{max}$ (год.) Медіана (мін., макс.)		1,983 (1,00, 4,00)	1,983 (1,00, 3,00)	
	$t_{1/2}$ (год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		17,394 $\pm$ 7,8206	16,257 $\pm$ 8,6458	
	$CL/F$ (л/год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		6,804 $\pm$ 1,6651	6,958 $\pm$ 3,6439	
	<b>Геометричний LSMEANS</b>				
	<b>Параметр РК</b>	<b>Терапія А (тест)</b>	<b>Терапія В (референтне значення)</b>	<b>Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)</b>	<b>ДІ 90% для співвідношення (%)</b>
	$AUC_{0-inf}$	5989	6184	96,84	(89,14, 105,20)
	$AUC_{0-t}$	5876	6068	96,83	(88,49, 105,96)
	$C_{max}$	866,2	954,1	90,79	(83,24, 99,01)
	<b>Амлодипін</b>		<b>Терапія А N = 33*</b>	<b>Терапія С N=34</b>	
	$AUC_{0-t}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		339,1 $\pm$ 89,12 327,7 (27,5%)	334,7 $\pm$ 95,38 321,3 (30,1%)	
	$AUC_{0-inf}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		381,9 $\pm$ 112,01 365,8 (31,0%)	378,3 $\pm$ 126,45 358,6 (34,2%)	
	$C_{max}$ (нг/мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		7,456 $\pm$ 1,9622 7,224 (25,7%)	7,013 $\pm$ 2,0320 6,747 (28,7%)	

	<b>T<sub>макс</sub> (год.)</b> Медіана (мін., макс)		7,017 (5,98, 12,0)	7,000 (5,97, 12,0)	
	<b>t<sub>1/2</sub> (год.)</b> Середнє арифметичне ± СВ		45,18 ± 12,802	44,11 ± 12,909	
	<b>CL/F (л/год.)</b> Середнє арифметичне ± СВ		28,63 ± 9,356	29,43 ± 10,022	
<b>Геометричний LSMEANS</b>					
	<b>Параметр РК</b>	<b>Терапія А (тест)</b>	<b>Терапія С (референтне значення)</b>	<b>Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)</b>	
				<b>ДІ 90% для співвідношення (%)</b>	
	AUC <sub>0-inf</sub>	365,6	361,8	101,05	(95,89, 106,49)
	AUC <sub>0-t</sub>	328,4	324,6	101,19	(96,71, 105,87)
	C <sub>макс</sub>	7,186	6,768	106,18	(101,97, 110,56)
<b>Гідрохлортіазид</b>					
		<b>Терапія А N = 34</b>		<b>Терапія В N=35</b>	
	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг·год./мл)</b> Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	1043,4 ± 224,90 1020,7 (21,6%)		1052,7 ± 231,13 1021,8 (27,4%)	
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)</b> Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	1069,3 ± 224,78 1047,1 (21,0%)		1079,8 ± 229,12 1050,9 (25,8%)	
	<b>C<sub>макс</sub> (нг/мл)</b> Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	161,51 ± 53,714 153,90 (31,8%)		164,78 ± 57,837 155,34 (37,0%)	
	<b>T<sub>макс</sub> (год.)</b> Медіана (мін., макс)	1,5000 (0,983, 4,00)		1,5000 (0,983, 4,00)	
	<b>t<sub>1/2</sub> (год.)</b> Середнє арифметичне ± СВ	10,800 ± 1,4435		10,866 ± 2,0647	
	<b>CL/F (л/год.)</b> Середнє арифметичне ± СВ	24,38 ± 5,164		24,70 ± 8,513	
<b>Геометричний LSMEANS</b>					
	<b>Параметр РК</b>	<b>Терапія А (тест)</b>	<b>Терапія В (референтне значення)</b>	<b>Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)</b>	
				<b>ДІ 90% для співвідношення (%)</b>	
	AUC <sub>0-inf</sub>	1051	1050	100,06	(95,01, 105,39)
	AUC <sub>0-t</sub>	1025	1021	100,33	(94,93, 106,05)
	C <sub>макс</sub>	154,9	155,1	99,89	(91,97, 108,48)
21. Результати оцінки безпеки	Серйозні чи тяжкі НЯ в період дослідження були відсутні. В цілому, 16 учасників (44,4%) повідомили про 62 НЯ в період участі в дослідженні. Жодне НЯ в період участі в дослідженні не було остаточно класифіковане як таке, що має безсумнівний чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з препаратом. В цілому, чітка різниця НЯ в період участі в дослідженні при прийомі А, Б та В була відсутня.				
22. Висновок (резюме)	Фармакокінетичні характеристики олмесартану при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованою дозою (Бенікар ГХТ ®) не змінювались при одночасному прийомі з амлодипіном. ФК характеристики амлодипіну не змінювались при одночасному прийомі з комбінованим препаратом з фіксованою дозою (Бенікар ГХТ ®). ФК характеристики гідрохлортіазиду, при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованою дозою (Бенікар ГХТ ®) не змінювались при одночасному прийомі з амлодипіном.  Одночасний прийом амлодипіну бесилату, по 10 мг, олмесартану медоксомілу, по 40 мг, та гідрохлортіазиду, по 25 мг, був безпечним та добре переносився цією групою здорових учасників чоловічої та жіночої статі.				
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)  (П. І. Б.)				

## Звіт про клінічне випробування 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво “in bulk”, пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	866-126 Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності препарату CS-866 в таблетках плюс гідрохлортіазид в капсулах чи таблетках, та комбінованого препарату CS-866/гідрохлортіазид, з включенням здорових дорослих волонтерів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 10 серпня 2001 по 28 серпня 2001
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 33 фактично: 30 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препарату CS-866, поставленого для клінічного дослідження, в таблетках, та гідрохлортіазиду (ГХТ), в капсулах чи таблетках, при пероральному прийомі, та комбінованого препарату, призначеного для комерційного використання, в формі таблеток, CS-866 / ГХТ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне порівняльне дослідження при прийомі однією дозою препарату CS-866 (20 мг) в комбінації з ГХТ (12,5 мг), здоровими волонтерами чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	Учасниками дослідження були здорові волонтери, чоловіки та жінки (не в період вагітності), віком 18–45 років (включно), що користувались належними протизаплідними засобами (стосується виключно жінок), з масою тіла та зростом, відповідними прийнятному діапазону, не застосовували тютюн протягом 12 попередніх місяців, для яких були отримані негативні результати проб сечі на наркотичні речовини/алкоголь, та які підписали документ про поінформовану згоду.
13. Досліджуваний	20 мг CS-866 / 12,5 мг, ГХТ, таблетки, призначені для комерційного



лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	використання, для перорального одноразового прийому (препарат В).																																																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	20 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в капсулах, для перорального одноразового прийому (препарат А). 20 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, для перорального одноразового прийому (препарат Б).																																																		
15. Супутня терапія	Відсутня																																																		
16. Критерії оцінки ефективності	$AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-lqc}$ , $C_{max}$ , $k_{el}$ та $t_{1/2}$ метаболіту CS-866 RNH-6270 та ГХТ																																																		
17. Критерії оцінки безпеки	Лікарське обстеження, головні показники життєдіяльності організму, клінічно значущі небажані явища, результати клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі.																																																		
18. Статистичні методи	Логарифмічно трансформовані значення $AUC_{0-lqc}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ були проаналізовані методами дисперсійного аналізу (ANOVA); були розраховані різниця при прийомі препаратів та відповідні 90% ДІ, з наступним експонентуванням, для отримання коефіцієнтів біоеквівалентності та відповідних значень 90% ДІ.																																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>ТАБЛИЦЯ 6.3: ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">УСІ УЧАСНИКИ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>В ЦІЛОМУ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>N (%)</td> <td>33 (100%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТЬ, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЧОЛОВІЧА</td> <td>17 (52%)</td> </tr> <tr> <td>  ЖІНОЧА</td> <td>16 (48%)</td> </tr> <tr> <td>РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЄВРОПЕЙЦІ</td> <td>12 (36%)</td> </tr> <tr> <td>  ЧОРНОШКІРІ</td> <td>14 (42%)</td> </tr> <tr> <td>  АЗІЙЦІ</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>  ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>  ІНШІ</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТУРА, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ДРІБНА</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНЯ</td> <td>26 (79%)</td> </tr> <tr> <td>  ВЕЛИКА</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>ВІК (років)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>26,5 (7,87)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>18,0 – 44,0</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ (дюймів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>66,0 (4,07)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>59,0 – 73,0</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА (фунтів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>156,1 (25,96)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>114,0 – 212,0</td> </tr> </tbody> </table>	УСІ УЧАСНИКИ		В ЦІЛОМУ		N (%)	33 (100%)	СТАТЬ, N (%)		ЧОЛОВІЧА	17 (52%)	ЖІНОЧА	16 (48%)	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)		ЄВРОПЕЙЦІ	12 (36%)	ЧОРНОШКІРІ	14 (42%)	АЗІЙЦІ	1 (3%)	ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (15%)	ІНШІ	1 (3%)	СТАТУРА, N (%)		ДРІБНА	2 (6)	СЕРЕДНЯ	26 (79%)	ВЕЛИКА	5 (15%)	ВІК (років)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	26,5 (7,87)	ДІАПАЗОН	18,0 – 44,0	ЗРІСТ (дюймів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	66,0 (4,07)	ДІАПАЗОН	59,0 – 73,0	МАСА ТІЛА (фунтів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	156,1 (25,96)	ДІАПАЗОН	114,0 – 212,0
УСІ УЧАСНИКИ																																																			
В ЦІЛОМУ																																																			
N (%)	33 (100%)																																																		
СТАТЬ, N (%)																																																			
ЧОЛОВІЧА	17 (52%)																																																		
ЖІНОЧА	16 (48%)																																																		
РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)																																																			
ЄВРОПЕЙЦІ	12 (36%)																																																		
ЧОРНОШКІРІ	14 (42%)																																																		
АЗІЙЦІ	1 (3%)																																																		
ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (15%)																																																		
ІНШІ	1 (3%)																																																		
СТАТУРА, N (%)																																																			
ДРІБНА	2 (6)																																																		
СЕРЕДНЯ	26 (79%)																																																		
ВЕЛИКА	5 (15%)																																																		
ВІК (років)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	26,5 (7,87)																																																		
ДІАПАЗОН	18,0 – 44,0																																																		
ЗРІСТ (дюймів)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	66,0 (4,07)																																																		
ДІАПАЗОН	59,0 – 73,0																																																		
МАСА ТІЛА (фунтів)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	156,1 (25,96)																																																		
ДІАПАЗОН	114,0 – 212,0																																																		
20. Результати ефективності	<p>CS-866/НСТ комбінація таблеток у вигляді для продажу на ринку (склад С) та досліджувана таблетка CS-866 в комбінації з капсулами НСТ, вже присутніми на ринку, (склад А: США) або таблетки (склад В; Європа) біологічно біли еквівалентними.</p> <p>Показники точки співвідношення для RNH-6270 складали 1,04, 1,04 та 1,08 за <math>AUC_{0-lqc}</math>, <math>AUC_{0-Inf}</math> та <math>C_{макс.}</math>, відповідно, між складами С та А. ДІ 90% для всіх 3 співвідношень знаходилися в межах стандартних границь біоеквівалентності.</p> <p>Аналогічно, показники точки співвідношення RNH-6270 складали 1,07, 1,07 та 1,08 за <math>AUC_{0-lqc}</math>, <math>AUC_{0-Inf}</math> та <math>C_{макс.}</math>, відповідно, між складами С та В, а ДІ 90% для всіх 3 співвідношень впевнено</p>																																																		

знаходилися в межах стандартних границь біоеквівалентності. Зведена таблицю фармакокінетичних параметрів RNH-6270 дивіться далі:

Таблиця 7.2.3.1. Зведені відомості про фармакокінетичні параметри в плазмі крові для RNH-6270.

Параметр	Склад А (N = 30)	Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідно- шення складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідно- шення складу С зі складом В (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом В (N = 30)
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)				
AUC <sub>0-12h</sub> (нг·год./мл)	3463,06 (798,88)	3372,77 (781,04)	3602,65 (817,46)	1,04	0,99-1,10	1,07	1,01-1,13
AUC <sub>0-Inf</sub> (нг·год./мл)	3561,41 (843,39)	3459,31 (806,15)	3694,51 (872,01)	1,04	0,98-1,10	1,07	1,01-1,13
C <sub>max</sub> (нг/мл)	559,87 (123,23)	559,67 (116,69)	606,00 (136,81)	1,06	1,02-1,15	1,08	1,01-1,15
T <sub>max</sub> (год.)	2,00*	1,50*	2,00*	-	-	-	-
t <sub>1/2</sub> (год.)	21,44 (17,00)	21,58 (18,47)	20,44 (16,27)	-	-	-	-

Крім того, біоеквівалентність, визначена для НСТ за показниками точки співвідношення та ДІ 90% співвідношень між складами, аналогіна такій для RNH-6270. Зведена таблицю фармакокінетичних параметрів НСТ дивіться далі:

Таблиця 7.2.3.2. Зведені відомості про фармакокінетичні параметри в плазмі крові для гідрохлортiazиду (НСТЗ).

Параметр	Склад А (N = 30)	Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідно- шення складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідно- шення складу С зі складом В (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом В (N = 30)
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)				
AUC <sub>0-12h</sub> (нг·год./мл)	507,33 (135,53)	494,62 (137,85)	522,00 (121,39)	1,04	0,98-1,10	1,07	1,01-1,13
AUC <sub>0-Inf</sub> (нг·год./мл)	566,08 (140,16)	546,60 (134,38)	584,55 (117,99)	1,05	0,99-1,10	1,06	1,02-1,14
C <sub>max</sub> (нг/мл)	90,34 (29,93)	88,84 (27,54)	94,30 (31,91)	1,06	0,98-1,15	1,06	0,98-1,15
T <sub>max</sub> (год.)	2,00*	1,50*	1,50*	-	-	-	-
t <sub>1/2</sub> (год.)	11,26 (7,22)	10,59 (2,02)	11,02 (2,89)	-	-	-	-

21. Результати оцінки безпеки

Про 10 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 7 (21,9%) учасників при прийомі 20 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ (препарат А), про 23 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 6 (19,4%) учасників при прийомі 20 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ в таблетках (препарат Б) та про 17 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 12 учасників при прийомі комбінованого препарату в формі таблеток, призначеного для комерційного використання (препарат В). Головний біль, запаморочення та нудота, в цілому, були найчастішими НЯ в період участі в дослідженні. Один учасник, у якого виникло 14 з 23 НЯ в період участі в дослідженні після прийому препарату Б, був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок нудоти та блювоти. Повідомлення про серйозні НЯ в період участі в дослідженні були відсутні.

22. Висновок (резюме)

Результатами дослідження було продемонстровано, що комбінований препарат CS-866/ГХТ в таблетках, призначений для комерційного використання, є біоеквівалентним препарату, призначеному для клінічних досліджень в США (CS-866 + ГХТ в капсулах) та в Європі (CS-866 + ГХТ в таблетках). Значення 90% ДІ точкових оцінок коефіцієнтів AUC<sub>0-12h</sub>, AUC<sub>0-Inf</sub> та C<sub>max</sub> метаболіту RNH-6270 та ГХТ відповідали границям стандартного діапазону біоеквівалентності (080–1,25).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

(П. І. Б.)

## Звіт про клінічне випробування 12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	866-138 Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності 40 мг CS-866, в таблетках, плюс 12,5 мг гідрохлортіазиду, в капсулах чи таблетках, та 40/12,5 мг CS-866/гідрохлортіазид, в формі комбінованих таблеток, з включенням здорових дорослих волонтерів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 грудня 2002 по 07 січня 2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 42 фактично: 38 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препарату, призначеного для комерційного використання, комбінації CS-866 - гідрохлортіазиду в одній таблетці (досліджуваний препарат В) та препарату CS-866, призначеного для клінічних досліджень (олмесартану медоксоміл), в таблетках + гідрохлортіазид, в капсулах (препарат порівняння А) та препарату CS-866, призначеного для клінічних досліджень (олмесартану медоксоміл), в таблетках + гідрохлортіазид, в таблетках (препарат порівняння Б)
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне порівняльне дослідження з одноразовим пероральним прийомом препарату CS-866 (40 мг) в комбінації з ГХТ (12,5 мг) здоровими волонтерами чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	Учасниками дослідження були здорові волонтери, чоловіки та жінки (не в період вагітності), віком 19–45 років (включно), що користувались належними протизаплідними засобами (стосується виключно жінок), з масою тіла та зростом, відповідними прийнятному діапазону, не застосовували тютюн протягом 12 попередніх місяців, для яких були отримані негативні результати проб сечі на наркотичні речовини / алкоголь, та які підписали документ про поінформовану

	згоду.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат В: 40/12,5 мг CS-866/ГХТ, комбіновані таблетки, призначені для комерційного використання, для перорального одноразового прийому.	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат А: 40 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в капсулах, для перорального одноразового прийому. Препарат Б: CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, для перорального одноразового прийому.	
15. Супутня терапія	Відсутня	
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-inf</sub> , AUC <sub>0-lqc</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , k <sub>el</sub> та t <sub>1/2</sub> RNН-6270 (активний метаболіт CS-866).	
17. Критерії оцінки безпеки	Результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, клінічно значущі небажані явища, результати біохімічного аналізу сироватки крові.	
18. Статистичні методи	Логарифмічно трансформовані значення AUC <sub>0-lqc</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> були проаналізовані методами дисперсійного аналізу (ANOVA). За результатами аналізу були розраховані різниці при прийомі препаратів та відповідні 90% ДІ, з наступним експонентуванням, для отримання коефіцієнтів біоеквівалентності та відповідних значень 90% ДІ.	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		
		УСІ УЧАСНИКИ
	В ЦІЛОМУ N (%)	42 (100%)
	СТАТЬ, N (%)	
	ЧОЛОВІЧА	27 (64%)
	ЖІНОЧА	15 (36%)
	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)	
	ЄВРОПЕЙЦІ	32 (76%)
	ЧОРНОШКІРІ	3 (7%)
	АЗІЙЦІ	2 (5%)
	ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	3 (7%)
	ІНШІ	2 (6%)
	СТАТУРА, N (%)	
ДРІБНА	4 (19%)	
СЕРЕДНЯ	30 (71%)	
ВЕЛИКА	8 (19%)	
ВІК (років)		
СЕРЕДНІЙ (СВ)	28,4 (7,50)	
ДІАПАЗОН	19,0 – 44,0	
ЗРІСТ (дюймів)		
СЕРЕДНІЙ (СВ)	69,1 (4,17)	
ДІАПАЗОН	60,0 – 76,0	
МАСА ТІЛА (фунтів)		
СЕРЕДНІЙ (СВ)	164,1 (25,87)	
ДІАПАЗОН	114,0 – 218,0	

## 20. Результати ефективності

Параметр	Фармакокінетичні параметри RNH-6270		
	Терапія А (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана	Терапія В (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана	Терапія С (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана
AUC <sub>0-12h</sub> (нг·год./мл)	6632,70 (1704,33) 6406,51 (28,04) 6628,59	6601,34 (2056,43) 6312,44 (30,75) 6311,93	6362,25 (1525,58) 6188,20 (24,21) 6137,50
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	6758,62 (1698,51) 6539,03 (27,22) 6694,38	6742,66 (2090,74) 6445,73 (30,99) 6609,46	6569,04 (1587,33) 6384,67 (24,62) 6342,09
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1048,08(289,24) 1010,07 (28,89) 989,36	1050,03 (331,47) 1006,05 (29,67) 977,20	1070,66 (269,76) 1038,95 (25,12) 985,31
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-inf</sub> (л/год.)	0,16 (0,03)	0,16 (0,03)	0,17 (0,03)
T <sub>max</sub> (год.)	2,00*	2,00*	1,50*
t <sub>1/2</sub> (год.)	19,31 (15,97) 13,44	19,03 (13,39) 13,87	21,44 (21,02) 14,30
Параметр	Терапія С в порівнянні з терапією А Показник точки співвідношення (ДІ 90%)	Терапія С в порівнянні з терапією В Показник точки співвідношення (ДІ 90%)	
AUC <sub>0-12h</sub>	0,97 (0,90, 1,04)	0,97 (0,91, 1,05)	
AUC <sub>0-inf</sub>	0,98 (0,91, 1,05)	0,99 (0,92, 1,06)	
C <sub>max</sub>	1,03 (0,96, 1,11)	1,03 (0,96, 1,11)	
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>	1,05 (1,00, 1,11)	1,04 (0,98, 1,10)	
Параметр	Фармакокінетичні параметри NCTZ		
	Терапія А (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана	Терапія В (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана	Терапія С (n = 40) <sup>†</sup> Середнє значення (СВ) Середнє геометричне (КВ, %) Медіана
AUC <sub>0-12h</sub> (нг·год./мл)	493,41 (100,12) 483,51 (20,74) 481,93	489,24 (121,77) 475,07 (24,86) 471,22	472,11 (108,48) 460,60 (22,71) 456,24
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)	541,88 (95,94) 533,54 (18,11) 531,93	542,54 (120,95) 530,08 (21,92) 524,44	521,79 (104,98) 512,02 (19,74) 508,59
C <sub>max</sub> (нг/мл)	80,39 (21,71) 77,67 (27,64) 78,29	79,98 (29,71) 74,76 (33,09) 71,46	78,18 (22,12) 75,24 (28,63) 76,01
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-inf</sub> (л/год.)	0,15 (0,03)	0,14 (0,03)	0,15 (0,03)
T <sub>max</sub> (год.)	1,75*	1,75*	1,50*
t <sub>1/2</sub> (год.)	9,63 (1,83) 9,60	10,18 (1,72) 10,07	10,01 (1,90) 9,98
Параметр	Терапія С в порівнянні з терапією А Показник точки співвідношення (ДІ 90%) <sup>†</sup>	Терапія С в порівнянні з терапією В Показник точки співвідношення (ДІ 90%) <sup>†</sup>	
AUC <sub>0-12h</sub>	0,95 (0,90, 1,00)	0,97 (0,91, 1,02)	
AUC <sub>0-inf</sub>	0,96 (0,92, 1,00)	0,96 (0,92, 1,01)	
C <sub>max</sub>	0,97 (0,90, 1,04)	1,01 (0,93, 1,08)	
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-inf</sub>	1,01 (0,95, 1,07)	1,04 (0,99, 1,10)	

## 21. Результати оцінки безпеки

В цілому, про 16 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 11 (27,5%) учасників при прийомі 40 мг CS-866 x 12,5 мг ГХТ в капсулах (препарат А), про 15 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 10 (23,8%) учасників при прийомі 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ в таблетках (препарат Б) 11 НЯ в період участі в дослідженні повідомили вісім (20,6%) учасників при прийомі комбінованого препарату в формі таблеток, призначеного для комерційного використання (препарат В). Найчастішими НЯ в період участі в дослідженні були запаморочення та головний біль. Лише один учасник був відсторонений від подальшої участі в дослідженні небажаного явища (тахікардія), повідомлення про серйозні небажані явища були відсутні.

## 22. Висновок (резюме)

Значення загальної експозиції та максимальної експозиції метаболіту RNH-6270 при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 40/12,5 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 40 мг CS-866 + 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ, в таблетках,

	<p>препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p> <p>Значення загальної експозиції ГХТ при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 40/12,5 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 40 мг CS-866 + 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/25
2. Заявник	Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
3. Виробник	Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина (виробництво "in bulk", пакування, контроль та випуск серій) Берлін-Хемі АГ, Німеччина (пакування, контроль та випуск серій) Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Німеччина (контроль та випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CS8635-A-U102 Рандомізоване, відкрите, з одноразовим прийомом, перехресне дослідження для оцінки біодоступності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду, при прийомі в формі препарату CS8663 плюс гідрохлортіазид разом та окремо здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 21 червня 2007 по 09 серпня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 36 фактично: 29 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка біоеквівалентності олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду при прийомі разом, в формі препарату CS8663 (олмесартан плюс амлодипіну бесилат) та гідрохлортіазиду, і при прийомі окремо. Вторинна: оцінка безпеки та переносимості при одночасному прийомі препарату CS8663 та гідрохлортіазиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з одноразовим прийомом, в три періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 19–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CS8663 (олмесартан плюс амлодипіну бесилат), 40 мг/10 мг, таблетки для перорального прийому
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Гідрохлортіазид, 25 мг, таблетки для перорального прийому
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки	$AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC\%extr$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ та $CL/F$

ефективності					
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ . До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>	<b>В цілому (n = 36)</b>			
	Стать N (%)	Чоловіча Жіноча	30 (83,3%) 6 (16,7%)		
	Етнічна приналежність N (%)	Латиноамериканці Не латиноамериканці	8 (22,2%) 28 (77,8%)		
	Расова приналежність N (%)	Азійці Чорношкірі чи афроамериканці Білі	1 (2,8%) 27 (75,0%) 8 (22,2%)		
	Вік (років)	Середній $\pm$ СВ Медіана (мін. – макс.)	31,1 $\pm$ 7,75 30,5 (19 – 45)		
	Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ Медіана (мін. – макс.)	173,5 $\pm$ 8,47 173,5 (156 – 188)		
	Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ Медіана (мін. – макс.)	78,4 $\pm$ 12,578 76,5 (54,0 – 104,8)		
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ Медіана (мін. – макс.)	26,03 $\pm$ 3,628 26,22 (19,0 – 31,9)		
	20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>		<b>Терапія А N = 33*</b>	<b>Терапія В N=30</b>
		$AUC_{0-t}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		6976,9 $\pm$ 1709,89 6759,8 (26,8%)	6776,1 $\pm$ 1506,53 6617,3 (22,5%)
$AUC_{0-inf}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		7113,4 $\pm$ 1748,65 6896,2 (26,3%)	6879,19 $\pm$ 1506,23 6721,5 (22,3%)		
$C_{max}$ (нг/мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		1070,1 $\pm$ 304,01 1028,6 (29,6%)	1055,1 $\pm$ 306,40 1013,6 (29,6%)		
$T_{max}$ (год.) Медіана (мін., макс)		1,9830 (0,983, 3,98)	2,000 (1,00, 4,00)		
$t_{1/2}$ (год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		15,835 $\pm$ 6,1931	15,560 $\pm$ 6,1679		
CL/F (л/год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		6,001 $\pm$ 1,6977	6,093 $\pm$ 1,3700		
<b>Геометричний LSMEANS</b>					
<b>Параметр РК</b>		<b>Терапія А (тест)</b>	<b>Терапія В (референтне значення)</b>	<b>Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)</b>	<b>Ді 90% для співвідношення (%)</b>
$AUC_{0-inf}$		6912	6537	105,74	(99,15, 112,77)
$AUC_{0-t}$		6763	6395	105,76	(99,01, 112,97)
$C_{max}$		1020	975,8	104,56	(96,84, 112,90)
<b>Амлодіпін</b>		<b>Терапія А N = 33</b>	<b>Терапія В N=30</b>		
$AUC_{0-t}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		359,4 $\pm$ 127,09 338,0 (37,0%)	364,7 $\pm$ 110,24 347,2 (33,9%)		
$AUC_{0-inf}$ (нг·год./мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		410,0 $\pm$ 170,89 378,7 (42,0%)	416,0 $\pm$ 139,30 392,1 (37,2%)		
$C_{max}$ (нг/мл) Середнє арифметичне $\pm$ СВ Середнє геометричне (КВ, %)		7,301 $\pm$ 2,0067 7,027 (29,1%)	7,782 $\pm$ 2,4615 7,426 (31,9%)		
$T_{max}$ (год.) Медіана (мін., макс)		7,017 (5,98, 16,0)	7,983 (5,98, 12,0)		
$t_{1/2}$ (год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		44,36 $\pm$ 10,795	46,36 $\pm$ 11,213		
CL/F (л/год.) Середнє арифметичне $\pm$ СВ		28,5 $\pm$ 11,213	27,23 $\pm$ 10,559		



Геометричний LSMEANS				
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	Ді 90% для співвідношення (%)
AUC <sub>0-inf</sub>	383,3	386,4	99,18	(95,50, 103,00)
AUC <sub>0-t</sub>	343,7	341,4	100,68	(97,37, 104,11)
C <sub>макс</sub>	7,269	7,399	98,25	(93,62, 103,11)

Гідрохлортіазид		Терапія А N = 32	Терапія С N=33
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)			
Середнє арифметичне ± СВ		1054,7 ± 202,82	1127,8 ± 251,41
Середнє геометричне (КВ, %)		1036,4 (19,1%)	1102,0 (21,9%)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год./мл)			
Середнє арифметичне ± СВ		1081,4 ± 202,63	1153,5 ± 249,21
Середнє геометричне (КВ, %)		1063,5 (18,7%)	1050,9 (25,8%)
C <sub>макс</sub> (нг/мл)			
Середнє арифметичне ± СВ		158,46 ± 50,355	162,92 ± 45,449
Середнє геометричне (КВ, %)		150,38 (34,9%)	156,92 (28,3%)
T <sub>макс</sub> (год.)			
Медіана (мін., макс)		1,742 (1,00, 8,97)	1,9830 (0,983, 4,03)
t <sub>1/2</sub> (год.)			
Середнє арифметичне ± СВ		11,151 ± 1,6693	10,839 ± 1,4503
CL/F (л/год.)			
Середнє арифметичне ± СВ		23,90 ± 4,426	22,62 ± 4,718

Геометричний LSMEANS				
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія С (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	Ді 90% для співвідношення (%)
AUC <sub>0-inf</sub>	1083	1311	95,74	(92,79, 98,79)
AUC <sub>0-t</sub>	1056	1104	95,64	(92,64, 98,74)
C <sub>макс</sub>	152,7	158,7	96,24	(88,85, 104,24)

21. Результати оцінки безпеки

Серйозні НЯ та випадки смерті в період дослідження були відсутні. В цілому, 20 учасників повідомили про 60 НЯ в період участі в дослідженні. Жодне НЯ в період участі в дослідженні не було остаточно класифіковане як таке, що має безсумнівний чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з препаратом. Була відмічена різниця при прийомі А, Б та В за загальною кількістю учасників з принаймні одним НЯ в період участі в дослідженні, виявлене незначне збільшення кількості таких учасників при Прийомі Б (олмесартан та амлодипін в комбінації): при кожному з варіантів прийому у 8 (24,2%) учасників при Прийомі А та у 10 (31,3%) учасників при прийомі Б виникло НЯ в період участі в дослідженні, класифіковане, як пов'язане з досліджуваними препаратами. І лише у 3 (8,8%) учасників при прийомі В виникло НЯ в період участі в дослідженні, класифіковане, як пов'язане з досліджуваними препаратами.

22. Висновок (резюме)

Фармакокінетичні характеристики олмесартану при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованою дозою (CS-8663) не змінювались при одночасному прийомі з гідрохлортіазидом. ФК характеристики амлодипіну при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованою дозою (CS-8663) не змінювались при одночасному прийомі з гідрохлортіазидом. ФК характеристики гідрохлортіазиду, при прийомі разом з комбінованим препаратом з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу та амлодипіну бесилату (CS-8663).

Одночасний прийом амлодипіну бесилату, по 10 мг, олмесартану медоксомілу, по 40 мг, та гідрохлортіазиду, по 25 мг, був безпечним та добре переносився цією групою здорових учасників чоловічої та жіночої статі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____
	(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)
	_____
	(П. І. Б.)

*(Процедура, виправлена відповідно до нового додатку 30, згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019)*

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ