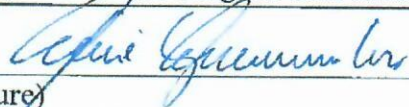


Clinical study report 10

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ATTENTO ® PLUS 20/5/12.5 mg	30
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg	
3. Manufacturer	Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germany (Manufacturing "in bulk", packaging, batch control and release) Berlin-Chemie AG, Germany (Packaging, batch control and release) Menarini - Von Heyden GmbH, Germany (Batch control and release)	
4. Studies conducted:	yes	
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with fixed combination	
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	CS8635-A-U106 An open label, phase I, two-way crossover food effect study of CS-8635 Market Image Formulation in healthy subjects	
6. Phase of clinical trial	Phase I	
7. Period of clinical trial	07 Oct 2008-04 Nov 2008	
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA	
9. Number of trial subjects	planned: 34 actual:33 (completed)	
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary: to compare the PK of OM, AML and HCT when administered as the highest strength dose combination of CS-8635 MIF [40/10/25 (olmesartan medoxomil/amlodipin besylate/hydrochlorothiazide)] under fed and fasting conditions Secondary: to evaluate the safety and tolerability of CS-8635 MIF at its highest strength dose combination under fed and fasting conditions.	
11. Clinical trial design	Phase I, single-center, open-label, randomised, 2-way crossover study to determine the effect of food on CS-8635 bioavailability in healthy subjects.	
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects, 18 to 45 years (inclusive). Female subjects must have been surgically sterile, postmenopausal, or using acceptable contraception.	
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment A (Reference): single oral dose of the highest dose strength of CS-8635 MIT [40/10/25 mg (olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, hydrochlorothiazide)] under fasting conditions	
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Treatment B (Test): single oral dose of the highest dose strength of CS-8635 MIF [40/10/25 mg (olmesartan medoxomil/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide)] under fed conditions.	
15. Concomitant therapy	None	
16. Criteria for evaluation efficacy	Primary: 90% confidence interval (CI) of the ratios of geometric least square means (LSM) for the PK parameters AUC_{last} , AUC_{0-inf} and C_{max} for each of the analyte (olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide) of the CS-8635 MIF under fed conditions to those of the CS-8635 MIF under fasting conditions.	
17. Criteria for evaluation safety	Physical examination, vital signs, body weight, 12-lead ECGs,	

K0117
81284

safety	AEs, clinical laboratory parameters				
18. Statistical methods	Analysis of variance (ANOVA) with sequence, treatment, period as factors				
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Demographic Trait			Overall (N = 34)	
	Gender N (%)	Male	26 (76.5%)		
		Female	8 (23.5%)		
	Ethnicity N (%)	Hispanic/Latino	15 (44.1%)		
		Not Hispanic/Latino	19 (55.9%)		
	Race N (%)	American Indian/Alaskan Native	2 (5.9%)		
		Black	21 (61.8%)		
		Caucasian	12 (35.3%)		
	Age (yr)	Mean ± SD	32.7 ± 7.73		
		Median (Min – Max)	31.0 (22 – 45)		
	Height (cm)	Mean ± SD	173.0 ± 8.20		
		Median (Min – Max)	174.0 (157 – 189)		
	Weight (kg)	Mean ± SD	76.68 ± 12.344		
Median (Min – Max)		75.95 (56.2 – 98.8)			
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	25.557 ± 2.9777			
	Median (Min – Max)	25.175 (19.56 – 31.70)			
20. Efficacy results	The effect of food on the bioavailability of olmesartan was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.				
	Parameter Olmesartan	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)
		Treatment A Reference	Treatment B Test		
	AUC _{last}	6873	6359	92.52	(86.95, 98.46)
	AUC _{0-inf}	6940	6314	90.98	(85.52, 96.78)
	C _{max}	1079	1056	97.83	(90.60, 105.63)
	The effect of food on the bioavailability of amlodipine was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.				
	Parameter Amlodipine	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)
		Treatment A Reference	Treatment B Test		
	AUC _{last}	385.1	402.5	104.52	(101.20, 107.96)
	AUC _{0-inf}	430.5	446.6	103.73	(99.93, 107.66)
	C _{max}	8.708	8.501	97.63	(92.55, 102.99)
	The effect of food on the bioavailability of HCTZ was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.				
Parameter Hydrochlorothiazide	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)	
	Treatment A Reference	Treatment B Test			
AUC _{last}	1126	1038	92.17	(88.39, 96.12)	
AUC _{0-inf}	1147	1065	92.78	(89.02, 96.70)	
C _{max}	183.5	141.8	77.24	(71.03, 84.00)	
21. Safety results	No serious or severe AEs occurred during the study. Overall 16 subjects reported 42 TEAEs. No TEAE was considered definitely drug-related. The most frequently reported AE was headache by 11 subjects (32.4 of total subjects).				
22. Conclusion (summary)	The administration of CS-8635 MIF [40/10/25 mg (olmesartan medoxomil/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide)] with food did not have a significant effect on the bioavailability of olmesartan and amlodipine. However, the administration of CS-8635 MIF with food decreased (23%) the peak exposure (C _{max}) of HCT, without affecting the total extend of exposure (AUC)				
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Dr. Kai Schumacher				

KOPIR BIPHA

[redacted] (full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

KODIS
BIPA

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 20/5/12,5
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

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

	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	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	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)
		латиноамериканці			
Расова приналежність N (%)	Чорношкірі	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
	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 ²)	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	Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 високою дозою та препарату порівняння – Когорта І					
	Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів	
		Прийом А Досліджуваний	Прийом В ПП І	Прийом Д ПП ІІ	А/В	А/Д
	AUC _{last} (нг*год./мл)	1152	1133	1194	101,66 (96,83–106,73)	96,50 (91,83–101,40)
	AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	1177	1159	1219	101,57 (96,86–106,51)	96,58 (92,02–101,37)
	C _{max} (нг/мл)	183,6	178,1	177,9	103,11 (94,13–112,95)	103,25 (94,01–113,39)
	Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 низькл. дозою та препарату порівняння – Когорта 2					
	Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів	
		Прийом А Досліджуваний	Прийом В ПП І	Прийом Д ПП ІІ	Б/Г	Б/Е
	AUC _{last} (нг*год./мл)	562,6	576,8	560,5	97,53 (93,53–101,69)	100,37 (96,30–104,61)
	AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	584,8	597,4	580,5	97,89 (94,11–101,84)	100,75 (96,89–104,76)
	C _{max} (нг/мл)	91,90	86,44	80,94	106,32 (97,33–116,14)	113,53 (104,03–123,91)
	Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі препарату порівняння високою дозою, по 25 мг ГХТ, та препарату Бенікар ГХТ*, 40/25 мг – Когорта І					
	Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (В/Д) та 90% ДІ (%)		
		Прийом В Досліджуваний	Прийом Д ПП			
AUC _{last} (нг*год./мл)	1133	1194	94,92 (90,25–99,83)			
AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	1159	1219	95,09 (90,52–99,89)			
C _{max} (нг/мл)	178,1	177,9	100,13 (91,14–110,02)			
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						
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (Г/Е) та 90% ДІ (%)			
	Прийом В Досліджуваний	Прийом Д ПП				
AUC _{last} (нг*год./мл)	576,8	560,5	102,92 (98,78–107,22)			
AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	597,4	580,5	102,92 (90,02–106,97)			
C _{max} (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)	<p>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.</p> <p>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.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (<u>Dr. Kai Schumacher</u>)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Звіт про клінічне випробування 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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	866-127 Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне дослідження комбінованого препарату CS-866-гідрохлортіазид, з різним вмістом активних речовин, в таблетках, з включенням здорових дорослих волонтерів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 06 вересня 2001 по 24 вересня 2001
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 18 фактично: 18 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінка порівняльної біоеквівалентності гідрохлортіазиду (ГХТ) та пропорційності доз компонента препарату CS-866 при пероральному прийомі таблеток з трьома різними вмістами активних речовин, препарату CS-866 в комбінації з ГХТ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне порівняльне дослідження при прийомі однією дозою препарату CS-866 в комбінації з ГХТ здоровими волонтерами чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	Здорові учасники 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 лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат А: CS-866/ГХТ, 10 /12,5 мг, призначений для комерційного використання.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат Б: CS-866/ГХТ, 20 /12,5 мг, призначений для комерційного використання. Препарат В: CS-866/ГХТ, 40 /12,5 мг, призначений для комерційного

	використання			
15. Супутня терапія	Відсутня			
16. Критерії оцінки ефективності	Значення 90% довірчого інтервалу ФК параметрів AUC _{0-1qс} , AUC _{0-inf} та C _{max} .			
17. Критерії оцінки безпеки	Лікарське обстеження, головні показники життєдіяльності організму, маса тіла, результати ЕКГ за 12 відведень, НЯ, результати клінічних лабораторних аналізів.			
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням натуральних логарифмічно трансформованих значень ФК параметрів з урахуванням учасника (рандомний ефект), період та дози в якості факторів та логарифмічно трансформованих значень дози в якості коваріати.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	ТАБЛИЦЯ 6.3: ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ			
	УСІ УЧАСНИКИ			
	В ЦІЛОМУ			
	N (%)	18 (100%)		
	СТАТЬ, N (%)			
	ЧОЛОВІЧА	9 (50%)		
	ЖІНОЧА	9 (50%)		
	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)			
	ЄВРОПЕЙЦІ	9 (50%)		
	ЧОРНОШКІРІ	6 (33%)		
АЗІЙЦІ	1 (6%)			
ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	2 (11%)			
ІНШІ	0 (0%)			
СТАТУРА, N (%)				
ДРІБНА	3 (17%)			
СЕРЕДНЯ	9 (50%)			
ВЕЛИКА	6 (33%)			
ВІК (років)				
СЕРЕДНІЙ (СВ)	31,6 (0,02)			
ДІАПАЗОН	20,0 – 43,0			
ЗРІСТ (дюймів)				
СЕРЕДНІЙ (СВ)	67,7 (4,13)			
ДІАПАЗОН	60,0 – 74,0			
МАСА ТІЛА (фунтів)				
СЕРЕДНІЙ (СВ)	160,0 (31,03)			
ДІАПАЗОН	114,0 – 210,0			
20. Результати ефективності		Препарат А (N = 18) Середнє (80)	Препарат Б (N = 18) Середнє (80)	Препарат В (N = 18) Середнє (80)
	AUC _{0-1qс} (нг*год./мл)	1841,46 (468,44)	3625,93 (955,41)	5987,43 (1471,37)
	AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	1911,69 (518,00)	3760,38 (1046,34)	6195,01 (1541,33)
	C _{max} (нг/мл)	318,42 (76,23)	587,17 (125,80)	958,63 (202,36)
	T _{max} (год) (4)	1,50	2,00	2,00
	T _{1/2} (год)	20,73 (21,93)	25,20 (24,10)	25,34 (16,85)
	ТАБЛИЦЯ 7.2.3.2: АНАЛІЗ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПАРАМЕТРІВ ГІДРОХЛОРТИАЗИДУ (ГХТ)			
		ПОРІВНЯННЯ ПРЕПАРАТІВ А ТА Б (N = 18) СПІВВІДНОШЕН НЯ А ТА Б (90% ДІ) (1)	ПОРІВНЯННЯ ПРЕПАРАТІВ Б ТА В (N = 18) СПІВВІДНОШЕНН Я Б ТА В (90% ДІ) (1)	ПОРІВНЯННЯ ПРЕПАРАТІВ А ТА В (N = 18) СПІВВІДНОШЕН НЯ А ТА В (90% ДІ) (1)

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

	AUC _(0-lqс) (нг*год./мл)	1,01 (0,95 – 1,08)	1,04 (0,98 – 1,11)	1,05 (0,85 – 1,13)
	AUC _(0-inf) (нг*год./мл)	1,01 (0,95 – 1,07)	1,03 (0,97 – 1,09)	1,04 (0,98 – 1,10)
	C _{max} (нг/мл)	1,03 (0,96 – 1,11)	1,02 (0,95 – 1,10)	1,06 (0,86 – 1,14)
	T _{max} (год) (4)	0,00 (-0,25 – 0,25) (2)	0,00 (-0,25 – 0,25) (2)	0,00 (-0,25 – 0,25) (2)
	T _{1/2} (год)	0,23 (-0,70 – 1,02) (2)	-0,34 (-0,88 – 0,85) (2)	0,44 (-0,51 – 1,10) (2)
21. Результати оцінки безпеки	З 18 учасників, включених в дослідження, 13 повідомили, в цілому, про 38 НЯ в період участі в дослідженні. Про головний біль повідомили 9 учасників (50%), який був найчастішим НЯ. Іншими НЯ в період участі в дослідженні, про які повідомив понад один учасник, були запаморочення, сонливість та шкірні висипки, про кожне з явищ повідомили по два учасники.			
22. Висновок (резюме)	Значення 90% ДІ параметрів AUC _{0-lqс} , AUC _{0-inf} та C _{max} , розраховані для оцінки пропорційності при прийомі препарату CS-866 з різним вмістом активної речовини (10 мг, 20 мг та 40 мг), а саме, комбінованого препарату CS-866/ГХТ в таблетках, призначеного для комерційного використання, відповідали границям діапазону пропорційності. На додаток, була підтверджена біоеквівалентність компонента ГХТ (12,5 мг) при прийомі усіх трьох таблеток з різним вмістом активних речовин, оскільки коефіцієнти 90% ДІ значень AUC _{0-lqс} , AUC _{0-inf} та C _{max} , розраховані за даними, отриманими при прийомі кожного з препаратів, не виходять за межі стандартного діапазону (0,8 – 1,25) біоеквівалентності.			
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 20/5/12,5
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 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), при прийомі 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

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

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-inf} , AUC_{0-lqc} 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)	ТАБЛИЦЯ 6.3: ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>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 (17%)</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 (17%)	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
	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 (17%)																																																	
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	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 білі еквівалентними. Показники точки співвідношення для RNH-6270 склали 1,04, 1,04 та 1,08 за AUC_{0-lqc} , AUC_{0-Inf} та S_{max} , відповідно, між складами С та А. ДІ 90% для всіх 3 співвідношень знаходилися в межах стандартних границь біоеквівалентності. Аналогічно, показники точки співвідношення RNH-6270 склали 1,07, 1,07 та 1,08 за AUC_{0-lqc} , AUC_{0-Inf} та S_{max} , відповідно, між складами С та В, а ДІ 90% для всіх 3 співвідношень впевнено																																																	

	<p>знаходилися в межах стандартних границь біоеквівалентності. Зведену таблицю фармакокінетичних параметрів RNH-6270 дивіться далі:</p> <p>Таблиця 7.2.3.1. Зведені відомості про фармакокінетичні параметри в плазмі крові для RNH-6270.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th>Склад А (N = 30)</th> <th>Склад В (N = 30)</th> <th>Склад С (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння точки співвідношення складу С зі складом В (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння ДІ 90% складу С зі складом В (N = 30)</th> </tr> <tr> <th>Середнє значення (СВ)</th> <th>Середнє значення (СВ)</th> <th>Середнє значення (СВ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-12h} (нг·год./мл)</td> <td>3463,06 (798,88)</td> <td>3372,77 (781,04)</td> <td>3602,65 (817,46)</td> <td>1,04</td> <td>0,99-1,10</td> <td>1,07</td> <td>1,01-1,13</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24h} (нг·год./мл)</td> <td>3561,41 (843,39)</td> <td>3459,31 (806,15)</td> <td>3694,51 (872,01)</td> <td>1,04</td> <td>0,98-1,10</td> <td>1,07</td> <td>1,01-1,13</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>559,87 (123,23)</td> <td>559,67 (116,69)</td> <td>606,00 (136,81)</td> <td>1,06</td> <td>1,02-1,15</td> <td>1,08</td> <td>1,01-1,15</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год.)</td> <td>2,00*</td> <td>1,50*</td> <td>2,00*</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (год.)</td> <td>21,44 (17,00)</td> <td>21,58 (18,47)</td> <td>20,44 (16,27)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Крім того, біоеквівалентність, визначена для НСТ за показниками точки співвідношення та ДІ 90% співвідношень між складами, аналогічна такій для RNH-6270. Зведену таблицю фармакокінетичних параметрів НСТ дивіться далі:</p> <p>Таблиця 7.2.3.2. Зведені відомості про фармакокінетичні параметри в плазмі крові для гідрохлортизиду (НСТЗ).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th>Склад А (N = 30)</th> <th>Склад В (N = 30)</th> <th>Склад С (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння точки співвідношення складу С зі складом В (N = 30)</th> <th rowspan="2">Порівняння ДІ 90% складу С зі складом В (N = 30)</th> </tr> <tr> <th>Середнє значення (СВ)</th> <th>Середнє значення (СВ)</th> <th>Середнє значення (СВ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-12h} (нг·год./мл)</td> <td>507,33 (135,53)</td> <td>494,62 (137,85)</td> <td>522,00 (121,39)</td> <td>1,04</td> <td>0,98-1,10</td> <td>1,07</td> <td>1,01-1,13</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24h} (нг·год./мл)</td> <td>566,08 (140,16)</td> <td>546,60 (134,38)</td> <td>584,55 (117,99)</td> <td>1,05</td> <td>0,99-1,10</td> <td>1,06</td> <td>1,02-1,14</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>90,34 (29,93)</td> <td>88,84 (27,54)</td> <td>94,30 (31,91)</td> <td>1,06</td> <td>0,98-1,15</td> <td>1,06</td> <td>0,98-1,15</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год.)</td> <td>2,00*</td> <td>1,50*</td> <td>1,50*</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (год.)</td> <td>11,26 (7,22)</td> <td>10,59 (2,02)</td> <td>11,02 (2,89)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	Склад А (N = 30)	Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідношення 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 _{0-12h} (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 _{0-24h} (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 _{max} (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 _{max} (год.)	2,00*	1,50*	2,00*	-	-	-	-	t _{1/2} (год.)	21,44 (17,00)	21,58 (18,47)	20,44 (16,27)	-	-	-	-	Параметр	Склад А (N = 30)	Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідношення 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 _{0-12h} (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 _{0-24h} (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 _{max} (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 _{max} (год.)	2,00*	1,50*	1,50*	-	-	-	-	t _{1/2} (год.)	11,26 (7,22)	10,59 (2,02)	11,02 (2,89)	-	-	-	-
Параметр	Склад А (N = 30)		Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)					Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідношення 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 _{0-12h} (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 _{0-24h} (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 _{max} (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 _{max} (год.)	2,00*	1,50*	2,00*	-	-	-	-																																																																																																
t _{1/2} (год.)	21,44 (17,00)	21,58 (18,47)	20,44 (16,27)	-	-	-	-																																																																																																
Параметр	Склад А (N = 30)	Склад В (N = 30)	Склад С (N = 30)	Порівняння точки співвідношення складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння ДІ 90% складу С зі складом А (N = 30)	Порівняння точки співвідношення 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 _{0-12h} (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 _{0-24h} (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 _{max} (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 _{max} (год.)	2,00*	1,50*	1,50*	-	-	-	-																																																																																																
t _{1/2} (год.)	11,26 (7,22)	10,59 (2,02)	11,02 (2,89)	-	-	-	-																																																																																																
21. Результати оцінки безпеки	<p>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.</p>																																																																																																						
22. Висновок (резюме)	<p>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_{0-12h}, AUC_{0-24h} та C_{max} метаболіту RNH-6270 та ГХТ відповідали границям стандартного діапазону біоеквівалентності (080–1,25).</p>																																																																																																						
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>(П. І. Б.)</p>																																																																																																						

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

Звіт про клінічне випробування 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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	866-139 Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності 20 мг СS-866, в таблетках, плюс 25 мг гідрохлортіазиду, в капсулах чи таблетках, та 20/25 СS-866/гідрохлортіазид, в формі комбінованих таблеток, з включенням здорових дорослих волонтерів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 30 жовтня 2002 по 06 грудня 2002
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 36 фактично: 32 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препарату, призначеного для комерційного використання, комбінації СS-866 - гідрохлортіазиду (досліджуваний препарат В) та препарату СS-866, призначеного для клінічних досліджень (олмесартану медоксоміл), в таблетках + гідрохлортіазид, в капсулах (препарат порівняння А) та препарату СS-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 при прийомі однією дозою препарату СS-866 (20 мг) в комбінації з ГХТ (25 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.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат В: 20/25 мг CS-866/12,5 мг, ГХТ, комбіновані таблетки, призначені для комерційного використання, для перорального одноразового прийому.																																																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат А: 20 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 2 x 12,5 мг ГХТ, в таблетках, для перорального одноразового прийому. Препарат Б: 20 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 25 мг ГХТ, в капсулах, для перорального одноразового прийому.																																																		
15. Супутня терапія	Відсутня																																																		
16. Критерії оцінки ефективності	AUC_{0-inf} , AUC_{0-lqc} , C_{max} , T_{max} , k_{el} та $t_{1/2}$ CS-866 RNH-6270 (активний метаболіт CS-866).																																																		
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>ТАБЛИЦЯ 6.3: ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ</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>36 (100%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТЬ, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ЧОЛОВІЧА</td> <td>26 (72%)</td> </tr> <tr> <td> ЖІНОЧА</td> <td>10 (28%)</td> </tr> <tr> <td>РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ЄВРОПЕЙЦІ</td> <td>5 (14%)</td> </tr> <tr> <td> ЧОРНОШКІРІ</td> <td>23 (64%)</td> </tr> <tr> <td> АЗІЙЦІ</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td> ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ</td> <td>5 (14%)</td> </tr> <tr> <td> ІНШІ</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТУРА, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ДРІБНА</td> <td>6 (17%)</td> </tr> <tr> <td> СЕРЕДНЯ</td> <td>30 (83%)</td> </tr> <tr> <td> ВЕЛИКА</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>ВІК (років)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>30,4 (7,61)</td> </tr> <tr> <td> ДІАПАЗОН</td> <td>18,0 – 45,0</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ (дюймів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>68,0 (3,75)</td> </tr> <tr> <td> ДІАПАЗОН</td> <td>60,2 – 75,7</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА (фунтів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>159,1 (22,66)</td> </tr> <tr> <td> ДІАПАЗОН</td> <td>110,6 – 196,0</td> </tr> </tbody> </table>	УСІ УЧАСНИКИ		В ЦІЛОМУ		N (%)	36 (100%)	СТАТЬ, N (%)		ЧОЛОВІЧА	26 (72%)	ЖІНОЧА	10 (28%)	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)		ЄВРОПЕЙЦІ	5 (14%)	ЧОРНОШКІРІ	23 (64%)	АЗІЙЦІ	2 (6%)	ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (14%)	ІНШІ	1 (3%)	СТАТУРА, N (%)		ДРІБНА	6 (17%)	СЕРЕДНЯ	30 (83%)	ВЕЛИКА	0 (0%)	ВІК (років)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	30,4 (7,61)	ДІАПАЗОН	18,0 – 45,0	ЗРІСТ (дюймів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	68,0 (3,75)	ДІАПАЗОН	60,2 – 75,7	МАСА ТІЛА (фунтів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	159,1 (22,66)	ДІАПАЗОН	110,6 – 196,0
УСІ УЧАСНИКИ																																																			
В ЦІЛОМУ																																																			
N (%)	36 (100%)																																																		
СТАТЬ, N (%)																																																			
ЧОЛОВІЧА	26 (72%)																																																		
ЖІНОЧА	10 (28%)																																																		
РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)																																																			
ЄВРОПЕЙЦІ	5 (14%)																																																		
ЧОРНОШКІРІ	23 (64%)																																																		
АЗІЙЦІ	2 (6%)																																																		
ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (14%)																																																		
ІНШІ	1 (3%)																																																		
СТАТУРА, N (%)																																																			
ДРІБНА	6 (17%)																																																		
СЕРЕДНЯ	30 (83%)																																																		
ВЕЛИКА	0 (0%)																																																		
ВІК (років)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	30,4 (7,61)																																																		
ДІАПАЗОН	18,0 – 45,0																																																		
ЗРІСТ (дюймів)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	68,0 (3,75)																																																		
ДІАПАЗОН	60,2 – 75,7																																																		
МАСА ТІЛА (фунтів)																																																			
СЕРЕДНІЙ (СВ)	159,1 (22,66)																																																		
ДІАПАЗОН	110,6 – 196,0																																																		

20. Результати ефективності

ФК параметри RNH-6270

Параметр	Препарат А (n = 32)	Препарат Б (n = 32) ¹	Препарат В (n = 32) ¹
	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана
AUC _{0-lqc} (нг*год./мл)	3715,75 (938,05) 3607,03 (25,09) 3541,64	3850,25 (923,37) 3744,95 (24,49) 3953,69	3665,78 (877,59) 3549,13 (27,17) 3652,95
AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	3779,94 (957,46) 3668,99 (25,12) 3527,41	3935,83 (943,71) 3826,10 (24,84) 3995,84	3726,59 (900,12) 3605,36 (28,08) 3782,35
C _{max} (нг/мл)	631,94 (152,89) 615,10 (23,82) 619,78	666,37 (187,54) 643,27 (27,19) 646,85	635,06 (137,47) 618,24 (25,12) 656,78
C _{max} / AUC _{0-inf} (л/год.)	0,17 (0,03)	0,17 (0,03)	0,17 (0,03)
T _{max} (год.)	2,00	1,75	1,50
t _{1/2} (год.)	18,57 (10,68) 15,73	21,27 (21,65) 14,40	18,46 (8,90) 15,99

Аналіз ФК параметрів RNH-6270 для оцінки біоеквівалентності

Параметр	Препарат В в порівнянні з препаратом А точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ) ¹	Препарат В в порівнянні з препаратом Б точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ) ¹
	AUC _{0-lqc}	0,99 (0,92 – 1,05)
AUC _{0-inf}	0,98 (0,92 – 1,05)	0,94 (0,88 – 1,00)
C _{max}	1,01 (0,94 – 1,08)	0,96 (0,90 – 1,03)
C _{max} / AUC _{0-inf}	1,02 (0,97 – 1,07)	1,02 (0,97 – 1,06)

ФК параметри гідрохлортіазиду

Параметр	Препарат А (n = 32)	Препарат Б (n = 32) ¹	Препарат В (n = 32) ¹
	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана	Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана
AUC _{0-lqc} (нг*год./мл)	1052,67 (308,34) 1010,57 (29,87) 1014,35	1019,44 (308,08) 970,81 (33,76) 997,66	969,20 (316,90) 911,52 (38,96) 949,27
AUC _{0-inf} (нг*год./мл)	1093,87 (306,37) 1054,38 (28,12) 1045,96	1061,46 (305,09) 1016,17 (31,64) 1036,65	1014,97 (314,30) 961,98 (35,94) 992,96
C _{max} (нг/мл)	172,56 (62,28) 163,35 (33,84) 155,45	159,59 (61,21) 148,43 (40,70) 146,90	147,52 (53,39) 138,20 (39,11) 140,90
C _{max} / AUC _{0-inf} (л/год.)	0,16 (25,67)	0,15 (24,70)	0,15 (27,21)
T _{max} (год.)	1,50*	2,00*	1,75*
t _{1/2} (год.)	10,48 (1,71) 10,15	10,50 (2,41) 10,26	11,26 (2,3) 11,46

Аналіз ФК параметрів гідрохлортіазиду для оцінки біоеквівалентності

Параметр	Препарат В в порівнянні з препаратом А точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ) ¹	Препарат В в порівнянні з препаратом Б точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ) ¹
	AUC _{0-lqc}	0,91 (0,85 – 0,96)
AUC _{0-inf}	0,92 (0,87 – 0,97)	0,95 (0,90 – 1,01)
C _{max}	0,85 (0,77 – 0,93)	0,93 (0,85 – 1,02)
C _{max} / AUC _{0-inf}	1,02 (0,97 – 1,07)	1,02 (0,97 – 1,06)

21. Результати оцінки безпеки	<p>Про вісім НЯ в період участі в дослідженні повідомили 4 (11,8%) учасників при прийомі 20 мг CS-866 + 25 (2 x 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А), про 13 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 5 (14,3%) учасників при прийомі 20 мг CS-866 + 25 мг ГХТ в таблетках (препарат Б) та про два НЯ в період участі в дослідженні повідомили два (5,9%) учасників при прийомі комбінованого препарату в формі таблеток, призначеного для комерційного використання (препарат В). Головний біль (n = 7) був, в цілому, найчастішим НЯ, про яке повідомляли учасники. Жоден з учасників не був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ в період участі в дослідженні. Повідомлення про серйозні НЯ в період участі в дослідженні були відсутні.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Значення загальної експозиції та максимальної експозиції метаболіту RNH-6270 при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 20/25 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 20 мг CS-866 + 25 (2 x 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 20 мг CS-866 + 25 мг ГХТ, в таблетках, препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p> <p>Значення загальної експозиції ГХТ при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 20/25 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 20 мг CS-866 + 25 (2 x 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 20 мг CS-866 + 25 мг ГХТ, в таблетках, препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p> <p>Значення точкових оцінок (90% ДІ) співвідношення значень максимальної експозиції ГХТ при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 20/25 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), та препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 20 мг CS-866 + 25 (2 x 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) становило 0,85 (0,77 – 0,93). Таке незначне збільшення значення максимальної експозиції не було класифіковане, як клінічно значуще.</p> <p>Значення абсорбції ГХТ, виражене, як C_{max}/AUC_{0-Inf}, свідчить про біоеквівалентність препаратів CS-866/ГХТ, 20/25 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 20 мг CS-866 + 25 (2 x 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 20 мг CS-866 + 25 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.)

Звіт про клінічне випробування 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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	SP-OLM-03-05 Дослідження з проведенням терапії до досягнення мети, із застосуванням олмесаптану медоксомілу (ОМ) з доданням гідрохлортіазиду (ГХТ) та амлодипіну бесилату (АМЛ), з включенням пацієнтів з гіпертензією низького та середнього ступеня тяжкості.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 06 квітня 2006 по 08 квітня 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Бельгія, Франція, Німеччина, Італія, Нідерланди, Португалія, Швейцарія та Великобританія (58 дослідницьких центрів).
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 694 фактично: 601 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка кількості пацієнтів, що досягли цільового значення, в цілому, та на кожному етапі комбінованої терапії. Пацієнти, що досягли цільового значення, були визначені, як пацієнти з гіпертензією низького та середнього ступеня тяжкості, які досягли цільового значення АТ (артеріального тиску), а саме, середнього значення САТ ≤ 130 мм рт. ст.. та середнього значення ДАТ ≤ 85 мм рт. ст.. (пацієнти, що не страждають на діабет) чи САТ < 130 мм рт. ст.. та ДАТ < 80 мм рт. ст. (пацієнти, що страждають на діабет).
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження фази IV було проведене без порівняння, з послідовним доданням препаратів, відкрите, міжнародне та багатоцентрове. Виведення раніше отримуваних препаратів – період I (приблизно 2 тижні): протягом періоду I був передбачений один візит на етапі скринінгу пацієнтів, що не отримували лікування раніше, та виведення раніше отримуваних препаратів з організму пацієнтів, що отримували антигіпертензивні препарати раніше. Метою було досягнення цільових показників АТ, визначені, як середнє значення САТ ≤ 130 мм рт. ст. (< 130 мм рт. ст. для пацієнтів,

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

	що страждають на діабет) та середнє значення ДАТ ≤ 85 мм рт. ст. (< 80 мм рт. ст.). Для досягнення цієї мети пацієнти отримували терапію за наступним алгоритмом, який передбачав наступні послідовні етапи: <ul style="list-style-type: none"> • Період II: ОМ, 20 мг • Період III: ОМ, 20 мг, + ГХТ, 12,5 мг (фіксована комбінація) • Період IV: ОМ, 20 мг, + ГХТ, 25 мг (фіксована комбінація) • Період V: ОМ, 20 мг, + ГХТ, 12,5 мг (фіксована комбінація) + АМЛ, 5 мг • Період VI: ОМ, 20 мг, + ГХТ, 25 мг (фіксована комбінація) + АМЛ, 10 мг 		
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі, з гіпертензією низького – середнього ступеня, визначеного, як середнє значення САТ ≥ 140 мм рт. ст. та < 180 мм рт. ст. та/або середнє значення ДАТ $\geq 90 - < 110$ мм рт.ст.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • ОМ, 20 мг • ОМ, 20 мг + ГХТ, 12,5 мг (фіксована комбінація) • ОМ, 20 мг + ГХТ, 25 мг (фіксована комбінація) • ОМ, 20 мг + ГХТ, 12,5 мг (фіксована комбінація) + АМЛ, 5 мг • ОМ, 20 мг + ГХТ, 25 мг (фіксована комбінація) + АМЛ, 10 мг 		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній (дослідження без порівняння)		
15. Супутня терапія	Приєм 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	Систолічний та діастолічний артеріальний тиск: вимірювання проводили на одній руці, однією особою, в один той саме час доби, вимірювання проводили тричі, у пацієнта, що перебував в положенні сидячи. Пацієнти, що досягли цільових значень, класифікували, як таких за середніми значенням трьох вимірювань САТ та ДАТ.		
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість, серйозність та тяжкість НЯ після початку терапії, головні показники життєдіяльності організму, результати ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, лікарського обстеження, клінічних аналізів крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі.		
18. Статистичні методи	Для оцінки первинного параметру ефективності, розраховували кількість пацієнтів, що досягли цільового значення АТ, в цілому та на кожному з етапів терапії, а також двосторонній 95% ДІ, з використанням нормальної апроксимації біноміального розподілу. Для аналізу повного набору даних (FAS) був застосований метод переносу вперед останніх спостережених даних (LOCF).		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать	Чоловіча	357 (51,4)
	[n (%)]	Жіноча	337 (48,6)
	Вік (років)	n	694
		Середній \pm СВ	58,16 (12,06)
		Медіана	58,0
Діапазон		20,0 – 88,0	
Маса тіла (кг)	n	694	

	Середній \pm СВ	82,16 (16,09)					
	Медіана	80,0					
	Діапазон	38,0 – 157,4					
ІМТ (кг/м ²)	n	694					
	Середній \pm СВ	28,86 (4,69)					
	Медіана	28,24					
	Діапазон	16,02 – 50,24					
[n (%)]	занизька маса тіла ⁽¹⁾	8 (1,2)					
	нормальна маса тіла ⁽²⁾	124 (17,9)					
	надлишкова маса тіла ⁽³⁾	318 (45,8)					
	ожиріння ⁽⁴⁾	244 (35,2)					
Етнічна приналежність [n (%)]	європейці	678 (97,7)					
	чорношкірі	13 (1,9)					
	азійці	3 (0,4)					
	інші	0 (0,0)					
20. Результати ефективності	Таблиця 11.8: кількість та відсоток пацієнтів, що досягли цільового значення АТ (первинний параметр ефективності), в цілому та на час кожного з візитів (етап терапії), за результатами аналізу повного набору даних (FAS) та даних, отриманих згідно з протоколом (PPS)						
	кількість пацієнтів, що досягли цільового значення АТ	Повний набір даних для аналізу (N = 691)			Набір даних, отриманих згідно з протоколом (N = 457)		
		n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ
	в цілому (Візит 1 – Візит 7, V – FE)	496	71,8	68,4 – 75,1	386	84,5	81,1 – 87,8
	Візит 3 (ОЛМ, 20 мг)	85	12,3	9,9 – 14,7	69	15,1	11,8 – 18,4
	Візит 4 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/12,5 мг)	113	16,4	13,6 – 19,1	93	20,4	16,7 – 24,0
	Візит 5 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25 мг)	133	19,2	16,3 – 22,2	111	24,3	20,4 – 28,2
	Візит 6 (ОЛМ/ГХТЗ/АМЛ, 20/25/5 мг)	103	14,9	12,3 – 17,6	72	15,8	12,4 – 19,1
	Візит 7 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25/10 мг)	59	8,5	6,5 – 10,6	41	9,0	6,4 – 11,6
	Таблиця 11.9: кількість та відсоток пацієнтів, у яких відбулась нормалізація, в цілому та на час кожного з візитів (етап терапії), за результатами аналізу повного набору даних (FAS) та даних, отриманих згідно з протоколом (PPS)						
Нормалізація	Повний набір даних для аналізу (N = 691)			Набір даних, отриманих згідно з протоколом (N = 457)			
	n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ	
в цілому (Візит 1 – Візит 7, V – FE)	584	84,5	81,8 – 87,2	415	90,8	88,2 – 93,5	
Візит 3 (ОЛМ, 20 мг)	157	22,7	19,6 – 25,8	118	25,8	21,8 – 29,8	
Візит 4 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/12,5 мг)	215	31,1	27,7 – 34,6	167	36,5	32,1 – 41,0	
Візит 5 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25 мг)	226	32,7	29,2 – 36,2	172	37,6	33,2 – 42,1	
Візит 6 (ОЛМ/ГХТЗ/АМЛ, 20/25/5 мг)	165	23,9	20,7 – 27,1	108	23,6	19,7 – 27,5	
Візит 7 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25/10 мг)	102	14,8	12,1 – 17,4	68	14,9	11,6 – 18,1	
Таблиця 11.10: кількість та відсоток пацієнтів, у яких наявна відповідь за показниками діастолічного тиску, в цілому та на час кожного з візитів (етап терапії), за результатами аналізу повного набору даних (FAS) та даних, отриманих згідно з протоколом (PPS)							
Відповідь за показниками діастолічного тиску	Повний набір даних для аналізу (N = 691)			Набір даних, отриманих згідно з протоколом (N = 457)			
	n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ	
в цілому (Візит 1 – Візит 7, V – FE)	647	93,6	91,8 – 95,5	441	96,5	94,8 – 98,2	
Візит 3 (ОЛМ, 20 мг)	253	36,6	33,0 – 40,2	178	38,9	34,5 – 43,4	
Візит 4 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/12,5 мг)	362	52,4	48,7 – 56,1	261	57,1	52,6 – 61,6	
Візит 5 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25 мг)	336	48,6	44,9 – 52,4	237	51,9	47,3 – 56,4	
Візит 6 (ОЛМ/ГХТЗ/АМЛ, 20/25/5 мг)	231	33,4	29,9 – 36,9	151	33,0	28,7 – 37,4	
Візит 7 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25/10 мг)	141	20,4	17,4 – 23,4	89	19,5	15,8 – 23,1	
Таблиця 11.11: кількість та відсоток пацієнтів, у яких наявна відповідь за показниками систолічного тиску, в цілому та на час кожного з візитів (етап терапії), за результатами аналізу повного набору даних (FAS) та даних, отриманих згідно з протоколом (PPS)							
Відповідь за показниками	Повний набір даних			Набір даних, отриманих			

	систоличного тиску	для аналізу (N = 691)			згідно з протоколом (N = 457)		
		n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ
	в цілому (Візит 1 – Візит 7, V – FE)	640	92,6	90,7 – 94,6	444	97,2	95,6 – 98,7
	Візит 3 (ОЛМ, 20 мг)	236	34,2	30,6 – 37,7	168	36,8	32,3 – 41,2
	Візит 4 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/12,5 мг)	343	49,6	45,9 – 53,4	244	53,4	48,8 – 58,0
	Візит 5 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25 мг)	322	46,6	42,9 – 50,3	227	49,7	45,1 – 54,3
	Візит 6 (ОЛМ/ГХТЗ/АМЛ, 20/25/5 мг)	230	33,3	29,8 – 36,8	152	33,3	28,9 – 37,6
	Візит 7 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25/10 мг)	142	20,5	17,5 – 23,6	93	20,4	16,7 – 24,0
Таблиця 11.12: кількість та відсоток пацієнтів, у яких наявна загальна відповідь, в цілому та на час кожного з візитів (етап терапії), за результатами аналізу повного набору даних (FAS) та даних, отриманих згідно з протоколом (PPS)							
	Загальна відповідь	Повний набір даних для аналізу (N = 691)			Набір даних, отриманих згідно з протоколом (N = 457)		
		n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ
	в цілому (Візит 1 – Візит 7, V – FE)	660	95,5	94,0 – 97,1	448	98,0	96,8 – 99,3
	Візит 3 (ОЛМ, 20 мг)	294	42,5	38,9 – 46,2	204	44,6	40,1 – 49,2
	Візит 4 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/12,5 мг)	405	58,6	54,9 – 62,3	286	62,6	58,1 – 67,0
	Візит 5 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25 мг)	369	53,4	49,7 – 57,1	254	55,6	51,0 – 60,1
	Візит 6 (ОЛМ/ГХТЗ/АМЛ, 20/25/5 мг)	251	36,3	32,7 – 39,9	162	35,4	31,1 – 39,8
	Візит 7 (ОЛМ/ГХТЗ, 20/25/10 мг)	153	22,1	19,0 – 25,2	98	21,4	17,7 – 25,2
21. Результати оцінки безпеки	З 594 пацієнтів, що отримали один чи більше досліджуваних препаратів, у 271 (39%) виникло принаймні одне НЯ після початку терапії, у 137 (20%) пацієнтів принаймні одне НЯ після початку терапії було класифіковане як таке, що має, щонайменше, можливий причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними лікарськими препаратами. У сімох пацієнтів виникли СНЯ, ще у трьох пацієнтів вони виникли до початку прийому досліджуваного лікарського препарату. Жодне з серйозних СНЯ не було класифіковане як таке, що має причинно-наслідковий зв'язок з терапією. НЯ після початку терапії стали причиною відміни досліджуваного препарату 19 пацієнтам (3%). Досліджуваний препарат був часто вказаним як причина відсторонення пацієнтів від подальшої участі в дослідженні внаслідок порушень з боку шлунково-кишкової системи, нервової системи та порушень з боку органу слуху та рівноваги (запаморочення, втрата свідомості, дзвін у вухах)						
22. Висновок (резюме)	Приблизно три чверті (72%) пацієнтів дослідження досягли цільових значень АТ, середнє значення 130/85 мм рт. ст. у пацієнтів, що не страждали на діабет, та <130/80 мм рт.ст. у пацієнтів, що страждали на діабет. При ізольованому прийомі ОМ по 20 мг цільових показників досягли лише 12% пацієнтів. Хоча у пацієнтів була наявна гіпертензія лише низького (44%) – середнього (55%) ступеня тяжкості, більшості пацієнтів була потрібна комбінована терапія з ГХТ та/або АМЛ. Ще 36% пацієнтів досягли цільових показників після додання ГХТ, по 12,5 чи 25 мг, до ОМ; і 23% – після додання АМЛ, по 5 чи 10 мг, до комбінації ОМ + ГХТ. Хоча до початку терапії лише у 0,1% пацієнтів спостерігався нормальний чи оптимальний АТ, кількість пацієнтів, належних до цього класу, збільшилась приблизно на 30% на час пізніших візитів. На час останнього візиту лише у 13% пацієнтів зберігалась гіпертензія низького – середнього ступеня тяжкості, у 21% тиск був класифікований, як підвищений нормальний, у 56% – як нормальний, і у 10% – навіть, як оптимальний, тобто, у двох третин пацієнтів						

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

	артеріальний тиск був нормальним чи оптимальним.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

(П. І. Б.)

ПЕРЕКОЛО
ВІРНИЙ

Звіт про клінічне випробування 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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

сила дії	Антакал®, таблетки по 10 мг				
15. Супутня терапія	Відсутня				
16. Критерії оцінки ефективності	AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} , AUC%extr, C _{max} , T _{max} , Lambda Z, t _{1/2} 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 _{0-t} , AUC _{0-inf} та C _{max} 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)	Параметри		Послідовність прийому		
			АБ (N = 21)	БА (N = 20)	
				В цілому (N = 41)	
	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 ²)	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	Олмесартан		Терапія А N = 31	Терапія В N=30	
	AUC _{0-t} (нг·год./мл)				
	Середнє арифметичне ± СВ		6632,3 ± 1775,48	6745,2 ± 1916,63	
	Середнє геометричне (КВ, %)		6423,9 (25,7%)	6538,0 (24,6%)	
	AUC _{0-inf} (нг·год./мл)				
	Середнє арифметичне ± СВ		6706,8 ± 1798,62	6793,5 ± 1911,67	
	Середнє геометричне (КВ, %)		6493,7 (25,9%)	6588,7 (24,3%)	
	C _{max} (нг/мл)				
	Середнє арифметичне ± СВ		986,3 ± 316,35	988,8 ± 270,97	
	Середнє геометричне (КВ, %)		941,4 (31,5%)	958,7 (25,0%)	
	T _{max} (год.)				
	Медіана (мін., макс)		1,9830 (0,983, 4,0)	1,742 (1,00, 3,00)	
	t _{1/2} (год.)				
	Середнє арифметичне ± СВ		18,457 ± 10,2844	17,238 ± 8,3481	
	CL/F (л/год.)				
	Середнє арифметичне ± СВ		6,351 ± 1,5706	6,227 ± 1,3211	
	Геометричний LSMEANS				
Параметр PK	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо- предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	6457	6393	101,00	(92,79, 98,79)	12,2
AUC _{0-t}	6405	6341	101,01	(92,64, 98,74)	12,0
C _{max}	941,6	929,1	101,35	(88,85, 104,24)	16,7

		Амлодипін	Терапія А N = 31	Терапія В N=30	
AUC _{0-t} (нг·год./мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			359,5 ± 90,69	331,8 ± 90,92	
Середнє геометричне (КВ, %)			347,4 (28,1%)	319,4 (29,1%)	
AUC _{0-inf} (нг·год./мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			406,5 ± 114,61	373,1 ± 110,16	
Середнє геометричне (КВ, %)			389,71 (31,2%)	356,8 (31,7%)	
C _{макс} (нг/мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			7,117 ± 1,8022	6,797 ± 1,7252	
Середнє геометричне (КВ, %)			6,896 (26,4%)	6,601 (24,8%)	
T _{макс} (год.)					
Медіана (мін., макс)			8,017 (5,98, 12,0)	7,509 (6,00, 16,0)	
t _{1/2} (год.)					
Середнє арифметичне ± СВ			43,57 ± 10,973	43,15 ± 8,853	
CL/F (л/год.)					
Середнє арифметичне ± СВ			26,92 ± 9,289	29,39 ± 9,566	
Гідрохлортіазид					
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	387,6	362,4	106,96	(102,93, 111,15)	8,5
AUC _{0-t}	346,0	323,2	107,05	(102,97, 111,30)	8,6
C _{макс}	6,878	6,599	104,22	(99,59, 109,06)	10,0
Гідрохлортіазид					
AUC _{0-t} (нг·год./мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			1177,1 ± 234,22	1170,6 ± 229,05	
Середнє геометричне (КВ, %)			1152,0 (22,1%)	1147,0 (21,4%)	
AUC _{0-inf} (нг·год./мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			1202,8 ± 233,90	1195,2 ± 229,33	
Середнє геометричне (КВ, %)			1178,7 (21,3%)	1172,0 (21,0%)	
C _{макс} (нг/мл)					
Середнє арифметичне ± СВ			186,48 ± 53,543	177,05 ± 40,209	
Середнє геометричне (КВ, %)			178,48 (31,9%)	172,14 (25,5%)	
T _{макс} (год.)					
Медіана (мін., макс)			1,4830 (0,983, 3,00)	1,5000 (0,983, 3,00)	
t _{1/2} (год.)					
Середнє арифметичне ± СВ			10,843 ± 1,7363	10,457 ± 1,2373	
CL/F (л/год.)					
Середнє арифметичне ± СВ			21,70 ± 5,130	21,81 ± 5,126	
Гідрохлортіазид					
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	1158	1169	99,03	(93,69, 104,67)	12,4
AUC _{0-t}	1132	1145	98,87	(93,29, 104,78)	13,0
C _{макс}	176,0	172,4	102,09	(92,50, 112,69)	22,5
21. Результати оцінки безпеки	Одночасний пероральний прийом олмесартану медоксомілу, по 40 мг, амлодипіну бесилату, 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>(підпис)</p> <p>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 20/5/12,5
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 _{0-t} , AUC _{0-inf} , AUC%extr, C _{max} , T _{max} , Lambda Z, t _{1/2} 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 _{0-last} , AUC _{0-inf} та C _{max} 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)	Параметри		Послідовність прийому		
			АБ (N = 16)	БА (N = 16)	
				В цілому (N = 32)	
	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%)
	Етнічна приналежність N (%)	Білі	4 (25,0%)	5 (25,0%)	8 (25,0%)
Латиноамериканці		7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)	
Вік (років)	Не латиноамериканці	9 (56,3%)	9 (56,3%)	18 (56,3%)	
	Середній ± СВ	31,1 ± 7,85	32,1 ± 7,61	31,6 ± 7,62	
	Медіана (мін. – макс.)	30,5 (21, 42)	29,5 (23, 45)	30,5 (21, 45)	
20. Результати ефективності	Олмесартан		Терапія А N = 30	Терапія В N=30	
	AUC _{0-t} (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 _{0-inf} (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 _{max} (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 _{max} (год.)				
	Медіана (мін., макс.)		2,000 (1,00, 4,00)	1,992 (1,00, 4,00)	
	t _{1/2} (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	
	Геометричний LSMEANS				
Параметр PK	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	ДІ 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо- предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	6418	5903	108,73	(100,75, 117,33)	16,2
AUC _{0-t}	6496	5849	111,06	(103,44, 119,24)	15,9
C _{max}	952,7	858,5	110,97	(99,86, 123,32)	23,9
Амлодипін					
AUC _{0-t} (нг·год./мл)		Терапія А N = 30	Терапія В N=30		
Середнє арифметичне ± СВ		325,6 ± 87,74	308,9 ± 79,03		
Середнє геометричне (КВ, %)		315,5 (25,6%)	300,1 (24,6%)		
AUC _{0-inf} (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) Середнє арифметичне \pm СВ Середнє геометричне (КВ, %)		7,035 \pm 2,0205 6,779 (27,9%)	6,799 \pm 1,5532 6,631 (23,0%)		
$T_{\text{макс}}$ (год.) Медіана (мін., макс)		8,009 (6,00, 12,00)	7,050 (4,00, 12,00)		
$t_{1/2}$ (год.) Середнє арифметичне \pm СВ		38,43 \pm 6,728	38,41 \pm 7,517		
CL/F (л/год.) Середнє арифметичне \pm СВ		30,15 \pm 7,863	31,70 \pm 8,366		
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (гест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	346,5	324,6	106,74	(102,21, 111,48)	9,6
AUC _{0-t}	318,6	298,2	106,84	(102,37, 111,51)	9,5
C _{макс}	6,867	6,523	105,29	(100,77, 110,00)	9,7
Гідрохлортіазид			Терапія А N = 31	Терапія В N=31	
AUC _{0-t} (нг·год./мл) Середнє арифметичне \pm СВ Середнє геометричне (КВ, %)			1171,6 \pm 233,23 1148,9 (20,5%)	1188,4 \pm 267,64 1160,9 (22,1%)	
AUC _{0-inf} (нг·год./мл) Середнє арифметичне \pm СВ Середнє геометричне (КВ, %)			1198,8 \pm 236,04 1176,1 (20,2%)	1212,0 \pm 267,40 1185,2 (21,6%)	
C _{макс} (нг/мл) Середнє арифметичне \pm СВ Середнє геометричне (КВ, %)			179,96 \pm 54,987 172,13 (31,1%)	178,9 \pm 62,74 170,2 (31,8%)	
$T_{\text{макс}}$ (год.) Медіана (мін., макс)			1,5000 (0,967, 4,00)	1,5000 (0,983, 3,00)	
$t_{1/2}$ (год.) Середнє арифметичне \pm СВ			10,831 \pm 1,3403	10,508 \pm 1,3201	
CL/F (л/год.) Середнє арифметичне \pm СВ			21,68 \pm 4,474	21,55 \pm 4,491	
Геометричний LSMEANS					
Параметр РК	Терапія А (гест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)	Ді 90% для співвідношення (%)	Внутрішньо-предметний КВ (%)
AUC _{0-inf}	1174	1169	100,39	(95,70, 105,32)	10,6
AUC _{0-t}	1147	1145	100,11	(95,34, 105,12)	10,8
C _{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 Б) 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>				

Звіт про клінічне випробування 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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} , λZ , $t_{1/2}$ 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)	Параметри		В цілому (n = 36)	
	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 ²)	Середній \pm СВ	25,86 \pm 2,829		
	Медіана (мін. – макс.)	26,43 (19,4 – 31,0)		
20. Результати ефективності	Олмесартан			
		Терапія А N = 34	Терапія В N=35	
	AUC_{0-t} (нг·год./мл)			
	Середнє арифметичне \pm СВ	6134,4 \pm 1676,74	6399,5 \pm 1816,81	
	Середнє геометричне (КВ, %)	5938,7 (25,8%)	6068,9 (38,3%)	
	AUC_{0-inf} (нг·год./мл)			
	Середнє арифметичне \pm СВ	6249,8 \pm 1678,98	6501,9 \pm 1837,56	
	Середнє геометричне (КВ, %)	6055,8 (25,5%)	6189,9 (35,8%)	
	C_{max} (нг/мл)			
	Середнє арифметичне \pm СВ	912,5 \pm 305,57	1016,3 \pm 317,94	
	Середнє геометричне (КВ, %)	871,2 (30,7%)	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	
	Геометричний LSMEANS			
	Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)
				Ді 90% для співвідношення (%)
AUC_{0-inf}	5989	6184	96,84	
AUC_{0-t}	5876	6068	96,83	
C_{max}	866,2	954,1	90,79	
Амлодипін				
	Терапія А N = 33*	Терапія С N=34		
AUC_{0-t} (нг·год./мл)				
Середнє арифметичне \pm СВ	339,1 \pm 89,12	334,7 \pm 95,38		
Середнє геометричне (КВ, %)	327,7 (27,5%)	321,3 (30,1%)		
AUC_{0-inf} (нг·год./мл)				
Середнє арифметичне \pm СВ	381,9 \pm 112,01	378,3 \pm 126,45		
Середнє геометричне (КВ, %)	365,8 (31,0%)	358,6 (34,2%)		
C_{max} (нг/мл)				
Середнє арифметичне \pm СВ	7,456 \pm 1,9622	7,013 \pm 2,0320		
Середнє геометричне (КВ, %)	7,224 (25,7%)	6,747 (28,7%)		

	T_{макс} (год.) Медіана (мін., макс)	7,017 (5,98, 12,0)	7,000 (5,97, 12,0)
	t_{1/2} (год.) Середнє арифметичне ± СВ	45,18 ± 12,802	44,11 ± 12,909
	CL/F (л/год.) Середнє арифметичне ± СВ	28,63 ± 9,356	29,43 ± 10,022
	Геометричний LSMEANS		
	Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія С (референтне значення)
			Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)
	AUC _{0-inf}	365,6	361,8
	AUC _{0-t}	328,4	324,6
	C _{макс}	7,186	6,768
			Ді 90% для співвідношення (%)
			(95,89, 106,49)
			(96,71, 105,87)
			(101,97, 110,56)
	Гідрохлортіазид		
		Терапія А N=34	Терапія В N=35
	AUC_{0-t} (нг·год./мл) Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	1043,4 ± 224,90 1020,7 (21,6%)	1052,7 ± 231,13 1021,8 (27,4%)
	AUC_{0-inf} (нг·год./мл) Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	1069,3 ± 224,78 1047,1 (21,0%)	1079,8 ± 229,12 1050,9 (25,8%)
	C_{макс} (нг/мл) Середнє арифметичне ± СВ Середнє геометричне (КВ, %)	161,51 ± 53,714 153,90 (31,8%)	164,78 ± 57,837 155,34 (37,0%)
	T_{макс} (год.) Медіана (мін., макс)	1,5000 (0,983, 4,00)	1,5000 (0,983, 4,00)
	t_{1/2} (год.) Середнє арифметичне ± СВ	10,800 ± 1,4435	10,866 ± 2,0647
	CL/F (л/год.) Середнє арифметичне ± СВ	24,38 ± 5,164	24,70 ± 8,513
	Геометричний LSMEANS		
	Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія В (референтне значення)
			Співвідношення LSMEANS (%) (A/B)
	AUC _{0-inf}	1051	1050
	AUC _{0-t}	1025	1021
	C _{макс}	154,9	155,1
			Ді 90% для співвідношення (%)
			(95,01, 105,39)
			(94,93, 106,05)
			(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)	<p>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.</p> <p>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.</p>		
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 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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)	Параметри	В цілому (n = 36)			
	Стать	Чоловіча	30 (83,3%)		
	N (%)	Жіноча	6 (16,7%)		
	Етнічна приналежність	Латиноамериканці	8 (22,2%)		
	N (%)	Не латиноамериканці	28 (77,8%)		
	Расова приналежність	Азійці	1 (2,8%)		
	N (%)	Чорношкірі чи афроамериканці	27 (75,0%)		
		Білі	8 (22,2%)		
	Вік (років)	Середній \pm СВ	31,1 \pm 7,75		
		Медіана (мін. – макс.)	30,5 (19 – 45)		
Зріст (см)	Середній \pm СВ	173,5 \pm 8,47			
	Медіана (мін. – макс.)	173,5 (156 – 188)			
Маса тіла (кг)	Середня \pm СВ	78,4 \pm 12,578			
	Медіана (мін. – макс.)	76,5 (54,0 – 104,8)			
ІМТ (кг/м ²)	Середній \pm СВ	26,03 \pm 3,628			
	Медіана (мін. – макс.)	26,22 (19,0 – 31,9)			
20. Результати ефективності	Олмесартан		Терапія А N = 33*	Терапія В N=30	
	AUC_{0-t} (нг·год./мл)				
	Середнє арифметичне \pm СВ		6976,9 \pm 1709,89	6776,1 \pm 1506,53	
	Середнє геометричне (КВ, %)		6759,8 (26,8%)	6617,3 (22,5%)	
	AUC_{0-inf} (нг·год./мл)				
	Середнє арифметичне \pm СВ		7113,4 \pm 1748,65	6879,19 \pm 1506,23	
	Середнє геометричне (КВ, %)		6896,2 (26,3%)	6721,5 (22,3%)	
	C_{max} (нг/мл)				
	Середнє арифметичне \pm СВ		1070,1 \pm 304,01	1055,1 \pm 306,40	
	Середнє геометричне (КВ, %)		1028,6 (29,6%)	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	
	Геометричний LSMEANS				
	Параметр PK	Терапія А (гест)	Терапія В (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	Ді 90% для співвідношення (%)
	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)
	Амлодіпін		Терапія А N = 33	Терапія В N=30	
	AUC_{0-t} (нг·год./мл)				
	Середнє арифметичне \pm СВ		359,4 \pm 127,09	364,7 \pm 110,24	
	Середнє геометричне (КВ, %)		338,0 (37,0%)	347,2 (33,9%)	
AUC_{0-inf} (нг·год./мл)					
Середнє арифметичне \pm СВ		410,0 \pm 170,89	416,0 \pm 139,30		
Середнє геометричне (КВ, %)		378,7 (42,0%)	392,1 (37,2%)		
C_{max} (нг/мл)					
Середнє арифметичне \pm СВ		7,301 \pm 2,0067	7,782 \pm 2,4615		
Середнє геометричне (КВ, %)		7,027 (29,1%)	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 _{0-inf}	383,3	386,4	99,18	(95,50, 103,00)
AUC _{0-t}	343,7	341,4	100,68	(97,37, 104,11)
C _{макс}	7,269	7,399	98,25	(93,62, 103,11)
Гідрохлортіазид		Терапія А N = 32	Терапія С N=33	
AUC _{0-t} (нг·год./мл)		1054,7 ± 202,82	1127,8 ± 251,41	
Середнє арифметичне ± СВ		1036,4 (19,1%)	1102,0 (21,9%)	
Середнє геометричне (КВ, %)				
AUC _{0-inf} (нг·год./мл)		1081,4 ± 202,63	1153,5 ± 249,21	
Середнє арифметичне ± СВ		1063,5 (18,7%)	1050,9 (25,8%)	
Середнє геометричне (КВ, %)				
C _{макс} (нг/мл)		158,46 ± 50,355	162,92 ± 45,449	
Середнє арифметичне ± СВ		150,38 (34,9%)	156,92 (28,3%)	
Середнє геометричне (КВ, %)				
T _{макс} (год.)		1,742 (1,00, 8,97)	1,9830 (0,983, 4,03)	
Медіана (мін., макс)				
t _{1/2} (год.)		11,151 ± 1,6693	10,839 ± 1,4503	
Середнє арифметичне ± СВ				
CL/F (л/год.)		23,90 ± 4,426	22,62 ± 4,718	
Середнє арифметичне ± СВ				
Геометричний LSMEANS				
Параметр РК	Терапія А (тест)	Терапія С (референтне значення)	Співвідношення LSMEANS (%) (А/В)	ДІ 90% для співвідношення (%)
AUC _{0-inf}	1083	1311	95,74	(92,79, 98,79)
AUC _{0-t}	1056	1104	95,64	(92,64, 98,74)
C _{макс}	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.)

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ

Звіт про клінічне випробування 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 20/5/12,5
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-U106 Рандомізоване, відкрите, в два періоди, перехресне дослідження впливу їжі на CS-8635, препарат, призначений для комерційного використання, при прийомі здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 07 жовтня 2008 по 04 листопада 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 34 фактично: 33 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: порівняння ФК ОМ, АМЛІ та ГХТ при прийомі в формі комбінованого препарату CS-8635, КП, найбільшою дозою (40/10/25) (олмесартану медоксоміл / амлодипіну бесілат/ гідрохлортіазид) після їжі та натще. Вторинна: оцінка безпека та переносимості комбінованого препарату CS-8635, КП, при прийомі найбільшою дозою після їжі та натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, , відкрите, рандомізоване в два періоди, перехресне дослідження фази I для оцінки впливу їжі на біодоступність препарату CS-8635 при прийомі здоровими волонтерами.
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої та жіночої статі віком 18–45 років (включно). Учасниці повинні бути хірургічно стерилізованими, в період пост менопаузи чи користуватись належними протизаплідними засобами.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А (порівняльний): пероральний прийом однією найвищою дозою препарату CS-8635, КП (40/10/25) (олмесартану медоксоміл / амлодипіну бесілат/ гідрохлортіазид) натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прийом А (досліджуваний): пероральний прийом однією найвищою дозою препарату CS-8635, КП (40/10/25) (олмесартану медоксоміл / амлодипіну бесілат/ гідрохлортіазид) після їжі.
15. Супутня терапія	Відсутня

16. Критерії оцінки ефективності	Первинна: Значення 90% довірчого інтервалу (ДІ) коефіцієнтів геометричних середніх найменших квадратів ФК параметрів AUC_{last} , AUC_{0-inf} та C_{max} кожної з аналізованих речовин (олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду) в складі CS-8635, КП, при прийомі натще та при прийомі препарату після їжі.				
17. Критерії оцінки безпеки	Лікарське обстеження, головні показники життєдіяльності організму, маса тіла, результати ЕКГ за 12 відведеннями, НЯ, результати клінічних лабораторних аналізів.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) з урахуванням послідовності прийому, умов прийому та періоду в якості факторів.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні параметри			В цілому (N = 34)	
	Стать	Чоловіча		36 (76,5%)	
	N (%)	Жіноча		8 (23,5%)	
	Етнічна приналежність	Латиноамериканці		15 (44,1%)	
	N (%)	Не латиноамериканці		19 (55,9%)	
	Расова приналежність	Американські індіанці /		2 (5,9%)	
	N (%)	уродженці Аляски		21 (61,8%)	
		Чорношкірі		12 (35,3%)	
		Європейці			
	Вік (років)	Середній \pm СВ		32,7 \pm 7,73	
	Медіана (мін. – макс.)		31,0 (22 – 45)		
Зріст (см)	Середній \pm СВ		173,0 \pm 8,20		
	Медіана (мін. – макс.)		174,0 (157 – 189)		
Маса тіла (кг)	Середня \pm СВ		76,68 \pm 12,344		
	Медіана (мін. – макс.)		75,95 (56,2 – 98,8)		
ІМТ (кг/м ²)	Середній \pm СВ		25,557 \pm 2,9777		
	Медіана (мін. – макс.)		25,175 (19,56 – 31,70)		
20. Результати ефективності	Вплив їжі на біодоступність олмесартану оцінювали з використанням моделі ANOVA. Отримані результати наведені нижче.				
	Параметри олмесартану	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення Б/А (%)	90% ДІ (%)
		Прийом А, порівняльний	Прийом Б, досліджуваний		
	AUC_{last}	6873	6359	92,52	(86,95 – 98,46)
	AUC_{0-inf}	6940	6314	90,98	(85,52 – 96,78)
	C_{max}	1079	1056	97,83	(90,60 – 105,63)
	Вплив їжі на біодоступність амлодипіну оцінювали з використанням моделі ANOVA. Отримані результати наведені нижче.				
	Параметри олмесартану	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення Б/А (%)	90% ДІ (%)
		Прийом А, порівняльний	Прийом Б, досліджуваний		
	AUC_{last}	385,1	402,5	104,52	(101,20 – 107,96)
	AUC_{0-inf}	430,5	446,6	103,73	(99,93 – 107,66)
	C_{max}	8,708	8,501	97,63	(92,95 – 102,99)
	Вплив їжі на біодоступність ГХТЗ оцінювали з використанням моделі ANOVA. Отримані результати наведені нижче.				
	Параметри олмесартану	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення Б/А (%)	90% ДІ (%)
		Прийом А, порівняльний	Прийом Б, досліджуваний		
AUC_{last}	1126	1038	92,17	(88,39 – 96,12)	
AUC_{0-inf}	1147	4065	92,78	(89,02 – 96,70)	
C_{max}	183,5	141,8	77,24	(71,03 – 84,00)	
21. Результати оцінки безпеки	Серйозні чи тяжкі НЯ в період дослідження були відсутні. В цілому, 16 учасників повідомили про 42 НЯ в період участі в дослідженні.				

	Жодне НЯ в період участі в дослідженні не було остаточно класифіковане як таке, що має причинно-наслідковий зв'язок з препаратом. Найчастішим НЯ був головний біль, про який повідомили 11 учасників (32,4% від загальної кількості учасників).
22. Висновок (резюме)	При прийомі препарату CS-8635, КП (40/10/25 мг (олмесартану медоксоміл / амлодипіну бесілат/ гідрохлортіазид), разом з їжею вірогідний вплив на біодоступність олмесартану та амлодипіну відсутній. Втім при прийомі препарату CS-8635, КП, разом з їжею збільшувався (на 23%) показник максимальної експозиції (C_{max}) ГХТ, без впливу на загальну показник експозиції (AUC).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>

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

ПЕРЕКЛАД
ВІРНИЙ ✓