

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

### Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	ATTENTO <sup>®</sup> PLUS 40/10/12,5
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Medicinal product with fixed combination
2) studies conducted	yes
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	Not required for products where there is sufficiently documented human experience of their individual and combined use, according to the Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, 24-Jan-2008
2) Secondary pharmacodynamics	As above
3) Safety pharmacology	As above
4) Pharmacodynamic interactions	As above
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	Method Validation for the quantitation of RNH-6270 (research code of olmesartan, the active metabolite of olmesartan medoxomil), amlodipine, and hydrochlorothiazide in rat plasma by turbo ion spray LC/MS/MS. The method has been validated in the calibration range 10 to 10000 ng/mL for RNH-6270 and hydrochlorothiazide and 1 to 1000 ng/mL for amlodipine, with acceptable values of intra- and inter-assay precision and accuracy.
2) Absorption	Not required for products where there is sufficiently documented human experience of their individual and combined use and without pharmacokinetics interactions, according to the Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, 24-Jan-2008
3) Distribution	As above
4) Metabolism	As above
5) Excretion	As above
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	As above

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІДПІС

7) Other Pharmacokinetic Studies	As above
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	Not required according to the Questions and Answers on the withdrawal of the "Note for guidance on single dose toxicity", EMA/CHMP/SWP/81714/2010, 24-Jun-2010
2) Repeat-Dose Toxicity	<p>-Study AN07-C0154-R01 (C-B394) with toxicokinetics (Study: AN07-C0169-R01 (080137)): 28-day repeat doses (OM/HCTZ/AML: 0/0/0 (Control), 100/62.5/0, 100/62.5/10, 100/62.5/20, 50/31.25/20, and 0/0/20 administered by gavage in male and female rats. The main aim of this study was the selection of adequate doses to be used in the pivotal 3-month repeat dose study (see below). No death occurred in any group. Body weight gain and food intake were reduced in all groups treated with OM/HCTZ/AML as well as in the 100/62.5/0 group (OM/HCTZ), although with milder effects. Likewise, most of urinalysis, hematological, clinical chemistry findings, and histopathological findings observed in OM/HCTZ/AML-treated groups were also observed in the OM/HCTZ group and in a few cases in the AML group (0/0/20). Some changes seemed to be intensified in the OM/HCTZ groups as compared with OM/HCTZ group, but these changes were mostly related to the severity of suppressed body weight gain. Indeed, toxicokinetic results indicate the exposures to RNH-6270 and HCTZ were increased by co-administration with AM as a consequence of exaggerated pharmacological effects of AML (enhanced absorption of OM and HCTZ due to the delayed gastrointestinal transit) explaining the greater reduction of body weight gain observed in OM/HCTZ/AML-treated groups. This enhanced absorption of OM and HCTZ induced by AML has not been observed in the clinical setting.</p> <p>-Study AN08-C0045-R01 (B-6493) with toxicokinetics (Study: AN08-C0093-R01 (080761)): 3-month repeat doses (OM/HCTZ/AML: 0/0/0 (Control), 100/62.5/0, 100/62.5/10, 100/62.5/20, 30/18.75/20, and 0/0/20 administered by gavage in male and female rats. No treatment-related deaths occurred and no abnormal clinical signs or ophthalmology findings were observed in any dose group. A greater reduction of body weight gain was observed in all OM/HCTZ/AML-treated groups, as compared with OM/HCTZ (100/62.5/0) and AML (0/0/20) groups. In urinalysis an increase in urinary volume and water intake, and a decrease of osmotic pressure, pH and changes</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

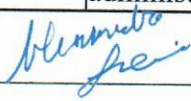
КОПІЯ  
ВІД

in ion content were recorded in OM/HCTZ/AML-treated groups, but similar changes were also recorded in OM/HCTZ and AML groups. Treatment with OM/HCTZ/AML altered hematological parameters such as decrease in red blood cell count, hemoglobin, hematocrit and reticulocyte ratio, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration; similar changes were also recorded in the OM/HCTZ-treated group. Treatment with OM/HCTZ/AML also induced clinical chemistry changes such as an increase in blood urea nitrogen, creatinine and potassium and a decrease in calcium. This latter change was also observed in the AML-treated group, whereas the increase in blood urea nitrogen, creatinine and potassium were recorded in the OM/HCTZ-treated group. Therefore, these and other clinical chemistry changes (increase in alkaline phosphatase activity, decrease in total proteins and globulin) observed in OM/HCTZ/AML-treated groups were attributable to either OM/HCTZ or AML. There were also several changes in relative (body weight-adjusted) organ weights following treatment with OM/HCTZ/AML but most of these changes were also recorded in either OM/HCTZ- or AML-treated groups and without histopathological correlate. An exception was the kidney, where thickening of the arterial wall of the afferent arterioles/interlobular arteries and regeneration of the renal tubules was evident in OM/HCTZ/AML- and OM/HCTZ-treated groups. Other histopathological findings occurring following OM/HCTZ/AML treatment, as well as after OM/HCTZ or AML treatments, as were observed in the adrenals and in the female reproductive tract, whereas mammary gland, intestinal and spleen findings could be attributed to AML or to OM, as per historical studies on this mono-component. Overall no new emerging toxicities were induced by the triple combination as compared with known toxicities attributed to individual agents. In toxicokinetics evaluation, the exposure to RNH-6270 (olmesartan) and HCTZ increased by co-administration with AML. The cause of increased exposure was considered to be associated with enhanced absorption of OM and HCT due to delayed OM/HCT evacuation via the relaxation of the intestinal smooth muscle, a consequence of exaggerated pharmacological effects of AML. However the recorded systemic exposures were approximately 10-times higher, or more, than the expected exposure at the highest

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКИНА А.В

КОПИЯ  
ВІДНА

	recommended clinical dose, therefore the recorded toxicities are not expected to be clinically relevant.
3) Genotoxicity: in vitro	For fixed combinations of non-genotoxic substances, genotoxicity studies with the combination are not needed, according to the Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, 24-Jan-2008
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	As above
4) Carcinogenicity:	For fixed combinations of compounds assessed as non-carcinogenic, carcinogenicity studies with the combination are not needed, according to the Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, 24-Jan-2008
Long-term studies	As above
Short- or medium-term studies	As above
Additional studies	As above
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	
Fertility and early embryonic development	When the single components have been adequately tested, and the reproductive/developmental toxicity profiles of these compounds are sufficiently characterised, additional studies with the combination are not needed, according to the Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, 24-Jan-2008
Embryotoxicity	As above
Prenatal and postnatal toxicity	As above
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	As above. Furthermore, the product is indicated in adults only.
6) Local Tolerance	For a medicinal product to be administered orally and containing known excipients local tolerance studies are not required, according to the Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products, EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1*, 22-Oct-2015
7) Additional Toxicity Studies:	As stated in EU CTD guideline (please refer to page 82, or 11 of Module 2), other toxicity studies are studies to clarify special problems, thus their presence is not mandatory. The repeat dose toxicity studies have not indicated the need to perform additional toxicity studies.
Antigenicity (production of antibodies)	As above
Immunotoxicity	As above
Mechanistic studies	As above
Dependence	As above

Metabolites toxicity	As above
Impurities toxicity	As above
Other	As above
5. Preclinical study conclusions	The results of the preclinical studies demonstrated that the combined administration of OM, AML and HCTZ neither augmented any existing toxicities of the individual agents nor induced any new toxicities and there were no toxicologically synergistic effects observed in the study. In addition, the rationale for no or limited new toxicity from the combination of OM, AML and HCTZ, which was based on the safety profile of the individual compounds or the dual combinations supports the fact that toxicologically synergistic effects relevant to humans are not expected with the co-administration of OM, AML and HCTZ.
Applicant (registration certificate holder)	<div style="text-align: center;">  </div> <hr/> (signature) Alessandro Lecci _____ 04-May-2022 (full name)

{Procedure amended by new annex 29 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
 ВІРНО



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

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	так
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	Не вимагається для лікарських засобів з достатнім досвідом терапевтичного застосування індивідуально та в комбінаціях, відповідно до Настанови з доклінічної розробки комбінованих лікарських засобів з фіксованою комбінацією, ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005, від 24 січня 2008.
2) Вторинна фармакодинаміка	Як зазначено вище.
3) Фармакологія безпеки	Як зазначено вище.
4) Фармакодинамічні взаємодії	Як зазначено вище.
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Валідація оцінки кількісного вмісту RNH-6270 (код в дослідженнях олмесартану, активного метаболіту олмесартану медоксомілу), амлодипіну та гідрохлоротіазиду в плазмі крові щурів методом РХ/МС/МС з турбо іонним розпиленням. Методика була валідована в каліброваному діапазоні 10–10 000 нг/мл для RNH-6270 та гідрохлоротіазиду і 1–1000 нг/мл для амлодипіну, отримані прийнятні показники внутрішньо- та між лабораторної прецизійності та точності.
2) Всмоктування	Не вимагається для препаратів з достатнім досвідом терапевтичного застосування індивідуально та в комбінаціях, відповідно до Настанови з доклінічної розробки комбінованих лікарських засобів з фіксованою комбінацією, ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005, від 24 січня 2008.
3) Розподіл	Як зазначено вище.
4) Метаболізм	Як зазначено вище.
5) Виведення	Як зазначено вище.
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Як зазначено вище.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

7) Інші фармакокінетичні дослідження	Як зазначено вище.
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Не вимагається, згідно із Запитаннями та Відповідями до скасування необхідності дотримуватись вимог «Примітки до настанови щодо досліджень токсичного впливу при одноразовому застосуванні», ЕМА/CHMP/SWP/81714/2010, від 24 червня 2010
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>- Дослідження AN07-C0154-R01 (C-B394) для оцінки токсикокінетики (Дослідження: AN07-C0169-R01 (080137)): 28-денне багаторазове введення (ОМ/ГХТЗ/АМЛ 0/0/0 (контроль), 100/62,5/0, 100/62,5/10, 100/62,5/20, 50/31,25/20 та 0/0/20, через зонд, самцям та самицям щурів.</p> <p>Головною задачею цього дослідження був вибір адекватних доз для застосування в головному 3-місячному дослідженні результатів багаторазового введення (див. нижче).</p> <p>Загибель тварин була відсутня в усіх групах. Темпи збільшення маси тіла та споживання корму знизились в усіх групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, а також в групі введення дозою 100/62,5/0 (ОМ/ГХТЗ), хоча в цій групі ефект був меншим. Також і більшість результатів аналізів сечі, клінічного та біохімічного аналізу крові, а також результати гістопатологічних досліджень в групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ були подібними до таких в групі введення ОМ/ГХТЗ і в окремих випадках в групі введення АМЛ (0/0/20).</p> <p>Деякі зміни, як представляється, були більш істотними в групах введення ОМ/ГХТЗ в порівнянні із групою ОМ/ГХТЗ, але ці зміни, переважно, були пов'язані зі ступенем зниження темпів приросту маси тіла. Результати токсикокінетичного аналізу свідчать про те, що показники експозиції RNH-6270 та ГХТЗ зростали при одночасному введенні з АМ, як наслідок збільшення фармакологічного впливу АМЛ (більша абсорбція ОМ та ГХТЗ внаслідок уповільнення шлунково-кишкового транзиту), що пояснює більше зниження темпів приросту маси тіла тварин, яким вводили ОМ/ГХТЗ/АМЛ.</p> <p>Таку збільшену абсорбцію ОМ та ГХТЗ, викликану АМЛ, в клінічних умовах не спостерігали.</p> <p>- Дослідження AN08-C0045-R01 (B-6493) для оцінки токсикокінетики (Дослідження: AN08-C0093-R01 (080761)): 3-місячне багаторазове введення (ОМ/ГХТЗ/АМЛ 0/0/0 (контроль), 100/62,5/0, 100/62,5/10, 100/62,5/20, 30/18,75/20 та 0/0/20, через зонд, самцям та самицям щурів.</p> <p>Смерті тварин в період введення були відсутні, аномальні клінічні ознаки чи офтальмологічні порушення виявлені не були в групах введення усіма дозами. Темпи збільшення маси тіла знизились в усіх групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, в порівнянні з показниками в групі введення ОМ/ГХТЗ (дозою 100/62,5/0) та АМЛ (0/0/20).</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

Результати аналізу сечі свідчать про збільшення об'єму сечі та споживання води, збільшення осмотичного тиску, значення рН та зміни вмісту іонів у тварин з груп введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, такі саме зміни були зареєстровані і у тварин з груп введення ОМ/ГХТЗ та АМЛ. У тварин, яким вводили ОМ/ГХТЗ/АМЛ змінювались також і параметри клінічного аналізу крові, а саме, знижувався вміст еритроцитів, гемоглобіну, гематокритне число, індекс продукції ретикулоцитів, середній об'єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті та середня клітинна концентрація гемоглобіну; подібні зміни були виявлені також і у тварин з групи введення ОМ/ГХТЗ.

Введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ викликало також і зміни результатів біохімічного аналізу крові, а саме, збільшення концентрації азоту сечовини в крові, креатиніну та калію і зниження вмісту кальцію. Остання зміна була виявлена також і у тварин з групи введення АМЛ, тоді як збільшення концентрації азоту сечовини в крові, креатиніну та калію спостерігали і в групі введення ОМ/ГХТЗ. Отже, ці та інші зміни біохімічних показників (зростання активності лужної фосфатази, зниження вмісту загального білку та глобуліну), спостережене в групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, було викликане або ОМ/ГХТЗ, або АМЛ. Також були виявлені і інші зміни, наприклад, відносної маси органів (стандартизованих за масою тіла) в групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, проте більшість з цих змін була зареєстрована також і в групах введення ОМ/ГХТЗ чи АМЛ, втім відповідні гістопатологічні зміни були відсутні. Винятком були нирки, стовщення артеріальних стінок аферентних артеріол/міждольних артерій та регенерація ниркових канальців були виявлені в групі введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ та ОМ/ГХТЗ. Інші зміни за результатами гістопатологічного аналізу в групах введення ОМ/ГХТЗ/АМЛ, а також ОМ/ГХТЗ чи АМЛ, стосувались надниркових залоз та репродуктивного тракту самиць, тоді як зміни молочних залоз, кишечника та селезінки могли бути викликані АМЛ чи ОМ, про що свідчать дані досліджень цих речовин при ізольованому введенні. В цілому, нові варіанти токсичного впливу, при введенні потрійної комбінації, в порівнянні з відомим токсичним впливом індивідуальних компонентів, виявлені не були.

Токсикокінетична оцінка свідчить про те, що вплив RNH-6270 (олмесартану) та ГХТЗ зростає при одночасному введенні разом з АМЛ. Причина зростання експозиції, як вважають, пов'язана зі збільшенням абсорбції ОМ та ГХТ внаслідок уповільнення виведення ОМ/ГХТ, зумовлене релаксацією гладких м'язів кишечника, через підсилення фармакологічних ефектів АМЛ. Однак, спостережені показники системної експозиції були приблизно в 10 разів вищими, і навіть більше, ніж очікувані показники експозиції при введенні найвищою рекомендованою клінічною дозою, отже, не очікується, що такий токсичний

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛІД  
ВІРНИЙ



	вплив матиме клінічну значущість.
3) Генотоксичність: in vitro	Для лікарських засобів з фіксованою комбінацією не генотоксичних речовин необхідність проведення досліджень генотоксичності їхньої комбінації відсутня, згідно з вимогами Настанови з доклінічної розробки комбінованих лікарських засобів з фіксованою комбінацією, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, від 24 січня 2008.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Як зазначено вище.
4) Канцерогенність:	Для лікарських засобів з фіксованою комбінацією речовин, класифікованих, як не канцерогенні, необхідність проведення досліджень канцерогенного впливу їхньої комбінації відсутня, згідно з вимогами Настанови з доклінічної розробки комбінованих лікарських засобів з фіксованою комбінацією, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, від 24 січня 2008.
Довгострокові дослідження	Як зазначено вище.
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Як зазначено вище.
Додаткові дослідження	Як зазначено вище.
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Якщо були проведені адекватні дослідження індивідуальних компонентів, і профіль токсичного впливу на репродуктивні функції / розвиток плоду цих сполук є достатньо характеризованими, необхідність проведення додаткових досліджень їхньої комбінації відсутня, згідно з вимогами Настанови з доклінічної розробки комбінованих лікарських засобів з фіксованою комбінацією, EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, від 24 січня 2008.
Ембріотоксичність	Як зазначено вище.
Пренатальна і постнатальна токсичність	Як зазначено вище.
Дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Як зазначено вище. На додаток, препарат призначений виключно для дорослих.
6) Місцева переносимість	Проведення досліджень місцевої переносимості лікарських препаратів, призначених для перорального застосування, які містять відомі допоміжні речовини, не вимагається, згідно з вимогами Настанови з доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських препаратів, EМА/СНМР/СWР/2145/2000, Ред. 1, виправлена 1*, від 22 жовтня 2015.
7) Додаткові дослідження токсичності:	Як зазначено в настанові ЕU СТД (див. стор. 82 чи 11 Модуля 2), іншими токсикологічними дослідженнями є дослідження для з'ясування особливих проблем, отже, їхнє проведення не є обов'язковим. Дані досліджень токсичного впливу при багаторазовому введенні не свідчать про потребу проведення додаткових

	токсикологічних досліджень.
Антигенність (утворення антитіл)	Як зазначено вище.
Імунотоксичність	Як зазначено вище.
Дослідження механізмів дії	Як зазначено вище.
Лікарська залежність	Як зазначено вище.
Токсичність метаболітів	Як зазначено вище.
Токсичність домішок	Як зазначено вище.
Інше	Як зазначено вище.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Результатами доклінічних досліджень було продемонстровано, що при введенні ОМ, АМЛ та ГХТЗ не підсилюється відомий токсичний вплив індивідуальних компонентів і не виникає новий токсичний вплив, токсикологічні синергетичні ефекти в дослідженні виявлені також не були. На додаток, причина відсутності або обмеженості нового токсичного впливу при комбінованому застосуванні ОМ, АМЛ та ГХТЗ, що ґрунтується на профілях безпеки індивідуальних компонентів чи комбінацій двох з цих компонентів, підтверджує той факт, що токсикологічні синергетичні ефекти, важливі для людини, при одночасному застосуванні ОМ, АМЛ та ГХТЗ, не очікуються.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис від руки)

(підпис)

Алессандро Леччі \_\_\_\_\_ 04 травня 2022

(П. І. Б.)

*Процедура, змінена та доповнена згідно з вимогами нового додатка 29 Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019.*

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Clinical study report 1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO <sup>®</sup> PLUS 40/10/12,5
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-E105  An open label, phase I, four-period crossover study in healthy subjects to assess the bioequivalence of the highest and the lowest dose CS-8635 market image formulations to reference trial formulations and dose proportionality of CS-8635 market image formulations
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from 29 Sep 2008 till 03 Mar 2009
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Northern Ireland
9. Number of trial subjects	planned: 72 actual: 57 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary: To compare the pharmacokinetics (PK) of olmesartan (OM), amlodipine (AML) and hydrochlorothiazide (HCT) when administered as market image formulations (MIF) versus the two reference clinical formulations at the strengths of 40/10/25 (OM/AML/HCT) and 20/5/12.5 mg.  Secondary: To determine the dose proportionality of 2 dose levels of CS-8635 MIF; to compare the PK of HCT when administered as a component in Reference Clinical Formulation I (Benicar HCT <sup>®</sup> ) and Reference Clinical Formulation II (HCT); to evaluate the safety and tolerability of the CS-8635

ПРЕДСІДНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

	MIF at its highest and lowest strengths dose (HD and LD) combinations																																																																
11. Clinical trial design	Phase I, open-label, 4-period crossover study																																																																
12. Main inclusion criteria	Subjects were healthy males and females, 18 to 45 years of age. Female subjects were sterile, post-menopausal or using acceptable contraception.																																																																
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment A HD-MIF: CS-8635 40 mg/10 mg/ 25 mg p.o. once daily Treatment B: LD-MIF: CS-8635 20 mg/5 mg/12.5 mg p.o. once daily																																																																
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Treatment C: HD-RFI: Benicar® HCT 40/25 mg, Antacal® 10 mg p.o. once daily Treatment D: LD-RFI Benicar® HCT 20/12.5 mg, Antacal® 5 mg p.o. once daily Treatment: E: HD-RFII Azor® 40/10 mg; Hydrochlorothiazide 25 mg Treatment F: LD-RFII Azor® 20/5 mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg																																																																
15. Concomitant therapy	None																																																																
16. Criteria for evaluation efficacy	The 90% Confidence Interval (CI) of the ratios of geometric least square means for the PK parameters $AUC_{last}$ , $AUC_{0-inf}$ and $C_{max}$ for each analyte (OM/AML/HCT) of the CS-8635 MIF to the reference clinical formulations at each strength.																																																																
17. Criteria for evaluation safety	Safety assessments included Adverse Events, clinical laboratory measurements, vital signs, physical examinations and ECGs																																																																
18. Statistical methods	Analysis of Variance (ANOVA) with sequence, treatment, period as factors. Each ANOVA included calculation of least square means (LSM), the difference between treatment LSM, and the standard error associated with the difference.																																																																
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Demographic Trait</th> <th>Cohort 1 Overall</th> <th>Cohort 2 Overall</th> <th>Overall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Gender N (%)</td> <td>Male</td> <td>27 (75.0%)</td> <td>26 (72.2%)</td> <td>53 (73.6%)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>9 (25.0%)</td> <td>10 (27.8%)</td> <td>19 (26.4%)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity N (%)</td> <td>Not Hispanic/Latino</td> <td>36 (100.0%)</td> <td>36 (100.0%)</td> <td>72 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Race N (%)</td> <td>Black</td> <td>1 (2.8%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>1 (1.4%)</td> </tr> <tr> <td>Caucasian</td> <td>35 (97.2%)</td> <td>36 (100.0%)</td> <td>71 (98.6%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Age (yr)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>28.9 ± 6.62</td> <td>28.6 ± 7.80</td> <td>28.7 ± 7.19</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>27.0 (19 – 45)</td> <td>28.5 (18 – 44)</td> <td>27.5 (18 – 45)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Height (cm)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>175.4 ± 8.49</td> <td>172.3 ± 9.44</td> <td>173.8 ± 9.05</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>176.5 (157 – 194)</td> <td>174.0 (151 – 191)</td> <td>175.0 (151 – 194)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Weight (kg)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>76.84 ± 11.431</td> <td>74.60 ± 12.930</td> <td>75.72 ± 12.169</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>78.20 (56.8 – 108.6)</td> <td>76.95 (44.0 – 95.4)</td> <td>77.75 (44.0 – 108.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>24.944 ± 2.9188</td> <td>24.955 ± 2.8389</td> <td>24.949 ± 2.8588</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>25.045 (18.55 – 29.89)</td> <td>25.260 (19.30 – 29.92)</td> <td>25.090 (18.55 – 29.92)</td> </tr> </tbody> </table>	Demographic Trait		Cohort 1 Overall	Cohort 2 Overall	Overall	Gender N (%)	Male	27 (75.0%)	26 (72.2%)	53 (73.6%)	Female	9 (25.0%)	10 (27.8%)	19 (26.4%)	Ethnicity N (%)	Not Hispanic/Latino	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)	Race N (%)	Black	1 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	Caucasian	35 (97.2%)	36 (100.0%)	71 (98.6%)	Age (yr)	Mean ± SD	28.9 ± 6.62	28.6 ± 7.80	28.7 ± 7.19	Median (Min – Max)	27.0 (19 – 45)	28.5 (18 – 44)	27.5 (18 – 45)	Height (cm)	Mean ± SD	175.4 ± 8.49	172.3 ± 9.44	173.8 ± 9.05	Median (Min – Max)	176.5 (157 – 194)	174.0 (151 – 191)	175.0 (151 – 194)	Weight (kg)	Mean ± SD	76.84 ± 11.431	74.60 ± 12.930	75.72 ± 12.169	Median (Min – Max)	78.20 (56.8 – 108.6)	76.95 (44.0 – 95.4)	77.75 (44.0 – 108.6)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	24.944 ± 2.9188	24.955 ± 2.8389	24.949 ± 2.8588	Median (Min – Max)	25.045 (18.55 – 29.89)	25.260 (19.30 – 29.92)	25.090 (18.55 – 29.92)
Demographic Trait		Cohort 1 Overall	Cohort 2 Overall	Overall																																																													
Gender N (%)	Male	27 (75.0%)	26 (72.2%)	53 (73.6%)																																																													
	Female	9 (25.0%)	10 (27.8%)	19 (26.4%)																																																													
Ethnicity N (%)	Not Hispanic/Latino	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)																																																													
Race N (%)	Black	1 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)																																																													
	Caucasian	35 (97.2%)	36 (100.0%)	71 (98.6%)																																																													
Age (yr)	Mean ± SD	28.9 ± 6.62	28.6 ± 7.80	28.7 ± 7.19																																																													
	Median (Min – Max)	27.0 (19 – 45)	28.5 (18 – 44)	27.5 (18 – 45)																																																													
Height (cm)	Mean ± SD	175.4 ± 8.49	172.3 ± 9.44	173.8 ± 9.05																																																													
	Median (Min – Max)	176.5 (157 – 194)	174.0 (151 – 191)	175.0 (151 – 194)																																																													
Weight (kg)	Mean ± SD	76.84 ± 11.431	74.60 ± 12.930	75.72 ± 12.169																																																													
	Median (Min – Max)	78.20 (56.8 – 108.6)	76.95 (44.0 – 95.4)	77.75 (44.0 – 108.6)																																																													
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	24.944 ± 2.9188	24.955 ± 2.8389	24.949 ± 2.8588																																																													
	Median (Min – Max)	25.045 (18.55 – 29.89)	25.260 (19.30 – 29.92)	25.090 (18.55 – 29.92)																																																													

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКИНА А.В.

КОПІЯ  
ВІРНА

20. Efficacy results

**Statistical Comparisons of the PK Parameters of HCT between the High Dose CS-8635 MIF and Reference Formulations - Cohort 1**

Parameters	Geometric LSM			Ratio of Geometric LSM and 90% CI (%)	
	Treatment A Test	Treatment C Reference I	Treatment E Reference II	A/C	A/E
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	1152	1133	1194	101.66 (96.83, 106.73)	96.50 (91.83, 101.40)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	1177	1159	1219	101.57 (96.86, 106.51)	96.58 (92.02, 101.37)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	183.6	178.1	177.9	103.11 (94.13, 112.95)	103.25 (94.01, 113.39)

**Statistical Comparisons of the PK Parameters of HCT between the Low Dose CS-8635 MIF and Reference Formulations - Cohort 2**

Parameters	Geometric LSM			Ratio of Geometric LSM and 90% CI (%)	
	Treatment B Test	Treatment D Reference I	Treatment F Reference II	B/D	B/F
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	562.6	576.8	560.5	97.53 (93.53, 101.69)	100.37 (96.30, 104.61)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	584.8	597.4	580.5	97.89 (94.11, 101.84)	100.75 (96.89, 104.76)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	91.90	86.44	80.94	106.32 (97.33, 116.14)	113.53 (104.03, 123.91)

**Statistical Comparisons of the PK Parameters of HCT between the High Dose Reference Formulations of 25 mg HCT and 40/25 mg Benicar HCT® - Cohort 1**

Parameters	Geometric LSM		Ratio of Geometric LSM (C/E) and 90% CI (%)
	Treatment C Test	Treatment E Reference	
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	1133	1194	94.92 (90.25, 99.83)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	1159	1219	95.09 (90.52, 99.89)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	178.1	177.9	100.13 (91.14, 110.02)

**Statistical Comparisons of the PK Parameters of HCT between the Low Dose Reference Formulations 12.5 mg HCT and 20/12.5 mg Benicar HCT® - Cohort 2**

Parameters	Geometric LSM		Ratio of Geometric LSM (D/F) and 90% CI (%)
	Treatment D Test	Treatment F Reference	
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	576.8	560.5	102.92 (98.78, 107.22)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	597.4	580.5	102.92 (99.02, 106.97)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	86.44	80.94	106.78 (97.88, 116.50)

21. Safety results

There were no deaths or SAEs during the study. Overall, a total of 263 TEAEs were reported by 59 subjects. 31 Subjects in cohort 1 reported 137 adverse events and a total of 28 subjects from cohort 2. The most frequently reported TEAEs were headache (37.5%), followed by dizziness (33.3%), oropharyngeal pain (20.8%), nausea (16.7%) cough (15.3%) and nasal congestion (12.5%)

22. Conclusion (summary)

The high dose CS-8635 MIF was bioequivalent to the reference formulations of 40/25 mg Benicar HCT® coadministered with 10 mg Antacal® and 40/10 mg Azor® coadministered with 25 mg HCT.

The low dose CS-6835 MIF was bioequivalent to the reference formulation of 20/12.5 mg Benicar HCT® coadministered with 5 mg Antacal® and 20/5 mg Azor® coadministered with 12.5 mg HCT:

Applicant (registration certificate holder)



ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКИНА А.В. КОПИЯ  
ВІДНА

	(signature) Dr. Kai Schumacher _____
	(full name)

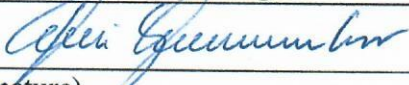
ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO <sup>®</sup> PLUS 40/10/12,5
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/amlodipine 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 <sub>last</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> and C <sub>max</sub> 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.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНІ

17. Criteria for evaluation safety	Physical examination, vital signs, body weight, 12-lead ECGs, 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.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Demographic Trait</th> <th>Overall (N = 34)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Gender N (%)</td> <td>Male</td> <td>26 (76.5%)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>8 (23.5%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity N (%)</td> <td>Hispanic/Latino</td> <td>15 (44.1%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic/Latino</td> <td>19 (55.9%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Race N (%)</td> <td>American Indian/Alaskan Native</td> <td>2 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>21 (61.8%)</td> </tr> <tr> <td>Caucasian</td> <td>12 (35.3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Age (yr)</td> <td>Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>32.7 <math>\pm</math> 7.73</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>31.0 (22 – 45)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Height (cm)</td> <td>Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>173.0 <math>\pm</math> 8.20</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>174.0 (157 – 189)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Weight (kg)</td> <td>Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>76.68 <math>\pm</math> 12.344</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>75.95 (56.2 – 98.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>25.557 <math>\pm</math> 2.9777</td> </tr> <tr> <td>Median (Min – Max)</td> <td>25.175 (19.56 – 31.70)</td> </tr> </tbody> </table>	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 $\pm$ SD	32.7 $\pm$ 7.73	Median (Min – Max)	31.0 (22 – 45)	Height (cm)	Mean $\pm$ SD	173.0 $\pm$ 8.20	Median (Min – Max)	174.0 (157 – 189)	Weight (kg)	Mean $\pm$ SD	76.68 $\pm$ 12.344	Median (Min – Max)	75.95 (56.2 – 98.8)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean $\pm$ SD	25.557 $\pm$ 2.9777	Median (Min – Max)	25.175 (19.56 – 31.70)																										
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 $\pm$ SD	32.7 $\pm$ 7.73																																																																	
	Median (Min – Max)	31.0 (22 – 45)																																																																	
Height (cm)	Mean $\pm$ SD	173.0 $\pm$ 8.20																																																																	
	Median (Min – Max)	174.0 (157 – 189)																																																																	
Weight (kg)	Mean $\pm$ SD	76.68 $\pm$ 12.344																																																																	
	Median (Min – Max)	75.95 (56.2 – 98.8)																																																																	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean $\pm$ SD	25.557 $\pm$ 2.9777																																																																	
	Median (Min – Max)	25.175 (19.56 – 31.70)																																																																	
20. Efficacy results	<p>The effect of food on the bioavailability of olmesartan was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter Olmesartan</th> <th colspan="2">Geometric LSM</th> <th rowspan="2">Ratio B/A (%)</th> <th rowspan="2">90% CI (%)</th> </tr> <tr> <th>Treatment A Reference</th> <th>Treatment B Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>last</sub></td> <td>6873</td> <td>6359</td> <td>92.52</td> <td>(86.95, 98.46)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub></td> <td>6940</td> <td>6314</td> <td>90.98</td> <td>(85.52, 96.78)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1079</td> <td>1056</td> <td>97.83</td> <td>(90.60, 105.63)</td> </tr> </tbody> </table> <p>The effect of food on the bioavailability of amlodipine was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter Amlodipine</th> <th colspan="2">Geometric LSM</th> <th rowspan="2">Ratio B/A (%)</th> <th rowspan="2">90% CI (%)</th> </tr> <tr> <th>Treatment A Reference</th> <th>Treatment B Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>last</sub></td> <td>385.1</td> <td>402.5</td> <td>104.52</td> <td>(101.20, 107.96)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub></td> <td>430.5</td> <td>446.6</td> <td>103.73</td> <td>(99.93, 107.66)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>8.708</td> <td>8.501</td> <td>97.63</td> <td>(92.55, 102.99)</td> </tr> </tbody> </table> <p>The effect of food on the bioavailability of HCTZ was assessed using an ANOVA model. Results are presented below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter Hydrochlorothiazide</th> <th colspan="2">Geometric LSM</th> <th rowspan="2">Ratio B/A (%)</th> <th rowspan="2">90% CI (%)</th> </tr> <tr> <th>Treatment A Reference</th> <th>Treatment B Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>last</sub></td> <td>1126</td> <td>1038</td> <td>92.17</td> <td>(88.39, 96.12)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub></td> <td>1147</td> <td>1065</td> <td>92.78</td> <td>(89.02, 96.70)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>183.5</td> <td>141.8</td> <td>77.24</td> <td>(71.03, 84.00)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter Olmesartan	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)	Treatment A Reference	Treatment B Test	AUC <sub>last</sub>	6873	6359	92.52	(86.95, 98.46)	AUC <sub>0-inf</sub>	6940	6314	90.98	(85.52, 96.78)	C <sub>max</sub>	1079	1056	97.83	(90.60, 105.63)	Parameter Amlodipine	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)	Treatment A Reference	Treatment B Test	AUC <sub>last</sub>	385.1	402.5	104.52	(101.20, 107.96)	AUC <sub>0-inf</sub>	430.5	446.6	103.73	(99.93, 107.66)	C <sub>max</sub>	8.708	8.501	97.63	(92.55, 102.99)	Parameter Hydrochlorothiazide	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)	Treatment A Reference	Treatment B Test	AUC <sub>last</sub>	1126	1038	92.17	(88.39, 96.12)	AUC <sub>0-inf</sub>	1147	1065	92.78	(89.02, 96.70)	C <sub>max</sub>	183.5	141.8	77.24	(71.03, 84.00)
Parameter Olmesartan	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)																																																															
	Treatment A Reference	Treatment B Test																																																																	
AUC <sub>last</sub>	6873	6359	92.52	(86.95, 98.46)																																																															
AUC <sub>0-inf</sub>	6940	6314	90.98	(85.52, 96.78)																																																															
C <sub>max</sub>	1079	1056	97.83	(90.60, 105.63)																																																															
Parameter Amlodipine	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)																																																															
	Treatment A Reference	Treatment B Test																																																																	
AUC <sub>last</sub>	385.1	402.5	104.52	(101.20, 107.96)																																																															
AUC <sub>0-inf</sub>	430.5	446.6	103.73	(99.93, 107.66)																																																															
C <sub>max</sub>	8.708	8.501	97.63	(92.55, 102.99)																																																															
Parameter Hydrochlorothiazide	Geometric LSM		Ratio B/A (%)	90% CI (%)																																																															
	Treatment A Reference	Treatment B Test																																																																	
AUC <sub>last</sub>	1126	1038	92.17	(88.39, 96.12)																																																															
AUC <sub>0-inf</sub>	1147	1065	92.78	(89.02, 96.70)																																																															
C <sub>max</sub>	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 <sub>max</sub> ) of HCT, without affecting the total extend of exposure (AUC)																																																																		
Applicant (registration certificate holder)	 (signature)																																																																		



	Dr. Kai Schumacher (full name)
--	-----------------------------------

ПРЕДСТ/ВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІЗНА



1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	CS-8635-A-U101  A randomized, open-label, single dose, crossover study of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide, to determine the bioavailability when administered as Benicar HCT® plus Norvasc® together versus separately in healthy volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	25 Jun 2007 to 03 Sep 2007
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 36 actual:32 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary; to determine bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide when administered together as Benicar HCT® and Norvasc® and when administered alone.  Secondary: to evaluate the safety and tolerability when Benicar® is coadministered with Norvasc®.
11. Clinical trial design	Open-label, randomised, single-dose 3 way crossover study.
12. Main inclusion criteria	Subjects enrolled were healthy men and women, aged 18-45 years (inclusive), who satisfied all inclusion/exclusion criteria
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Benicar HCT® (olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Norvasc® (amlodipine besylate)
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	The following PK parameters were calculated for olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide: AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> and CL/F
17. Criteria for evaluation safety	Number and severity of TEAEs, physical examinations, vital signs, 12-lead ECGs, laboratory measurements.
18. Statistical methods	An analysis of variance (ANOVA) was performed on the ln-transformed AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> and C <sub>max</sub> for OM, AML and HCT. The ANOVA model included sequence, treatment and period as fixed effects.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІДНА

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Trait		Overall (n = 36)
Gender (N%)	Male	28 (77.8%)
	Female	8 (22.2%)
Ethnicity (N%)	Hispanic or Latino	11 (30.6%)
	Not Hispanic or Latino	25 (69.4%)
Race (N%)	American Indian/Alaskan Native	2 (5.6%)
	Asian	1 (2.8%)
	Black or African American	26 (72.2%)
	White	7 (19.4%)
Age (yr)	Mean ± SD	30.5 ± 7.66
	Median (Min – Max)	30.5 (19 – 45)
Height (cm)	Mean ± SD	176.5 ± 9.85
	Median (Min – Max)	177.0 (156 – 193)
Weight (kg)	Mean ± SD	80.83 ± 12.559
	Median (Min – Max)	79.25 (53.6 – 107.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	25.86 ± 2.829
	Median (Min – Max)	26.43 (19.4 – 31.0)

20. Efficacy results

Olmesartan	Treatment A N = 34	Treatment B N = 35
<b>AUC<sub>0-1</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	6134.4 ± 1676.74	6399.5 ± 1816.81
Geometric Mean (CV%)	5938.7 (25.8%)	6068.9 (38.3%)
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	6249.8 ± 1678.98	6501.9 ± 1837.56
Geometric Mean (CV%)	6055.8 (25.5%)	6189.9 (35.8%)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	912.5 ± 305.57	1016.3 ± 317.94
Geometric Mean (CV%)	871.2 (30.7%)	957.4 (40.2%)
<b>T<sub>max</sub></b> (h)		
Median (Min, Max)	1.983 (1.00, 4.00)	1.983 (1.00, 3.00)
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)		
Arithmetic Mean ±SD	17.394 ± 7.8206	16.257 ± 8.6458
<b>CL/F</b> (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	6.804 ± 1.6651	6.938 ± 3.6439

Amlodipine	Treatment A N = 33*	Treatment C N = 34
<b>AUC<sub>0-1</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	339.1 ± 89.12	334.7 ± 95.38
Geometric Mean (CV%)	327.7 (27.5%)	321.3 (30.1%)
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	381.9 ± 112.01	378.3 ± 126.45
Geometric Mean (CV%)	365.8 (31.0%)	358.6 (34.2%)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	7.456 ± 1.9622	7.013 ± 2.0320
Geometric Mean (CV%)	7.224 (25.7%)	6.747 (28.7%)
<b>T<sub>max</sub></b> (h)		
Median (Min, Max)	7.017 (5.98, 12.0)	7.000 (5.97, 12.0)
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)		
Arithmetic Mean ±SD	45.18 ± 12.802	44.11 ± 12.909
<b>CL/F</b> (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	28.63 ± 9.356	29.43 ± 10.022

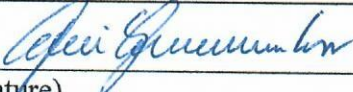
Hydrochlorothiazide	Treatment A N = 34	Treatment B N = 35
<b>AUC<sub>0-1</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	1043.4 ± 224.90	1052.7 ± 231.13
Geometric Mean (CV%)	1020.7 (21.6%)	1021.8 (27.4%)
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	1069.3 ± 224.78	1079.8 ± 229.12
Geometric Mean (CV%)	1047.1 (21.0%)	1050.9 (25.8%)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	161.51 ± 53.714	164.78 ± 57.837
Geometric Mean (CV%)	153.90 (31.8%)	155.34 (37.0%)
<b>T<sub>max</sub></b> (h)		
Median (Min, Max)	1.5000 (0.983, 4.00)	1.5000 (0.983, 4.00)
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)		
Arithmetic Mean ±SD	10.800 ± 1.4435	10.866 ± 2.0647
<b>CL/F</b> (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	24.38 ± 5.164	24.70 ± 8.513

21. Safety results

No serious or severe TEAEs occurred during the study. Overall, 16 subjects (44.4%) reported 62 TEAEs. No TEAE was considered definitely or probably drug-related. Overall, there was no clear difference for TEAEs between treatments A, B, and C.

22. Conclusion (summary)

The pharmacokinetics of olmesartan in the fixed dose combination (Benicar HCT®) are not affected by the co-administration of amlodipine. The PK of amlodipine are not affected by the fixed dose combination (Benicar HCT®). The PK of hydrochlorothiazide in the fixed dose combination

	<p>(Benicar HCT®) are not affected by the co-administration of amlodipine.</p> <p>The concomitant administration of amlodipine besylate 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg and hydrochlorothiazide 25 mg was safe and well tolerated in this group of healthy male and female subjects.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature)</p> <p>Dr. Kai Schumacher _____</p> <p>(full name)</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВЕРНА

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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-U102  A randomized, open-label, single-dose crossover study to determine the bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide when administered as CS-8663 plus Hydrochlorothiazide together versus separately in healthy subjects
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	21 June 2007 to 09 Aug 2007
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 36 actual:29 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary: to determine the bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide when administered together as CS-8663 (olmesartan plus amlodipine besylate) and hydrochlorothiazide, and when administered alone  Secondary: to evaluate the safety and tolerability when CS-8663 is co-administered with hydrochlorothiazide
11. Clinical trial design	Open label, randomized, single-dose, 3-way crossover study
12. Main inclusion criteria	Subjects enrolled were healthy adult men and women, aged 19-45 years (inclusive) who satisfied all inclusion/exclusion criteria
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	CS-8663 (olmesartan medoxomil and amlodipine besylate) 40 mg/10 mg oral tablet
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Hydrochlorothiazide 25 mg oral tablet
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> and CL/F
17. Criteria for evaluation safety	Number and severity of TEAEs, physical examination, vital signs, 12-lead ECGs and laboratory measurements
18. Statistical methods	An analysis of variance (ANOVA) was performed on ln-transformed AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> and C <sub>max</sub> . The ANOVA model included sequence, treatment and period as fixed effects

APPEL'JANUK  
2008/01/04  
DAMACKIHA A.B

KOP  
BIPMA

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Trait		Overall (n = 36)
Gender (N%)	Male	30 (83.3%)
	Female	6 (16.7%)
Ethnicity (N%)	Hispanic or Latino	8 (22.2%)
	Not Hispanic or Latino	28 (77.8%)
Race (N%)	Asian	1 (2.8%)
	Black or African American	27 (75.0%)
	White	8 (22.2%)
Age (yr)	Mean ± SD	31.1 ± 7.75
	Median (Min – Max)	30.5 (19 – 45)
Height (cm)	Mean ± SD	173.5 ± 8.47
	Median (Min – Max)	173.5 (156 – 188)
Weight (kg)	Mean ± SD	78.4 ± 12.578
	Median (Min – Max)	76.5 (54.0 – 104.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	26.03 ± 3.628
	Median (Min – Max)	26.22 (19.0 – 31.9)

20. Efficacy results

Olmesartan	Treatment A N = 33*	Treatment B N = 30
<b>AUC<sub>0-24</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	6976.9 ± 1709.89	6776.1 ± 1503.53
Geometric Mean (CV%)	6759.8 (26.8%)	6617.3 (22.5%)
<b>AUC<sub>0-12</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	7113.4 ± 1748.65	6879.1 ± 1506.23
Geometric Mean (CV%)	6896.2 (26.3%)	6721.5 (22.3%)
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	1070.1 ± 304.01	1055.1 ± 306.40
Geometric Mean (CV%)	1028.6 (29.6%)	1013.6 (29.6%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min, Max)	1.9830 (0.983, 3.98)	2.000 (1.00, 4.00)
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	15.835 ± 6.1931	15.560 ± 6.1679
<b>CL/F (L/h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	6.001 ± 1.6977	6.093 ± 1.3700

Amlodipine	Treatment A N = 33	Treatment B N = 30
<b>AUC<sub>0-24</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	359.4 ± 127.09	364.7 ± 110.24
Geometric Mean (CV%)	338.0 (37.0%)	347.2 (33.9%)
<b>AUC<sub>0-12</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	410.0 ± 170.89	416.0 ± 139.30
Geometric Mean (CV%)	378.7 (42.0%)	392.1 (37.2%)
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	7.301 ± 2.0067	7.782 ± 2.4615
Geometric Mean (CV%)	7.027 (29.1%)	7.426 (31.9%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min, Max)	7.017 (5.98, 16.0)	7.983 (5.98, 12.0)
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	44.36 ± 10.765	46.36 ± 11.213
<b>CL/F (L/h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	28.51 ± 11.213	27.23 ± 10.559

Hydrochlorothiazide	Treatment A N = 32	Treatment C N = 33
<b>AUC<sub>0-24</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	1054.7 ± 202.82	1127.8 ± 251.41
Geometric Mean (CV%)	1036.4 (19.1%)	1102.0 (21.9%)
<b>AUC<sub>0-12</sub> (ng.h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	1081.4 ± 202.63	1153.5 ± 249.21
Geometric Mean (CV%)	1063.5 (18.7%)	1128.7 (21.3%)
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	158.46 ± 50.355	162.92 ± 45.449
Geometric Mean (CV%)	150.38 (34.9%)	156.92 (28.3%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min, Max)	1.742 (1.00, 8.97)	1.9830 (0.983, 4.03)
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	11.151 ± 1.6693	10.839 ± 1.4503
<b>CL/F (L/h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	23.90 ± 4.426	22.62 ± 4.718

21. Safety results

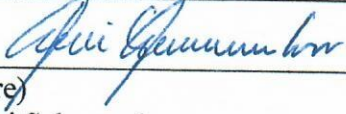
No serious TEAEs or deaths occurred during the study. Overall, 20 subjects reported 60 TEAEs. No TEAE was considered definitely or probably drug-related. Differences were noted between Treatments A, B and C with respect to the overall number of subjects with at least 1 TEAE, with a slight increase apparent in Treatment B (olmesartan and amlodipine combination therapy): Within each treatment, 8 (24.2%) subjects in Treatment A and 10 (31.3%) subjects in Treatment B experienced TEAEs that were considered related to the study drugs. Only 3 (8.8%) subjects in Treatment C experienced TEAEs related to the study drug.

22. Conclusion (summary)

The pharmacokinetics (PK) of olmesartan administered as the fixed dose combination (CS-8663) are not affected by co-administration of hydrochlorothiazide. The PK of amlodipine administered as the fixed dose combination

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІДДА

	<p>(CS-8663) are not affected by the co-administration of hydrochlorothiazide. The PK of hydrochlorothiazide are not affected by the co-administration of the fixed dose combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate (CS-8663).</p> <p>The concomitant oral administration of amlodipine besylate 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg and hydrochlorothiazide 25 mg was safe and well tolerated in this group of healthy male and female subjects.</p>
Applicant (registration certificate holder)	
	(signature)
	Dr. Kai Schumacher (full name)

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	CS-8635-A-U103  A randomized, open-label, single-dose crossover study to determine the bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide administered together as CS-8635 pilot formulation A or separately as Benicar HCT® (olmesartan and hydrochlorothiazide) plus Antacal® (amlodipine) in healthy subjects.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	10 Jan 2008 to 03 Apr 2008
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 41 actual:28 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary: to determine the relative bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide when administered as a fixed dose formulation (CS-8635 pilot formulation A) and as two-tablet regime (Benicar HCT® plus Antacal®).  Secondary: to assess the safety and tolerability of CS-8635 pilot formulation A).
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, 2-way crossover study
12. Main inclusion criteria	Subjects enrolled were healthy adult men and women aged 18-45 years (inclusive) who satisfied all inclusion/exclusion criteria
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment A: CS-8635 (olmesartan medoxomil 40 mg/amlodipine besylate 10 mg/HCT 25 mg) pilot formulation A
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Benicar HCT® 40/25 mg tablets  Antacal® 10 mg tablets
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> and CL/F
17. Criteria for evaluation safety	Number and severity of TEAEs, physical examination, vital signs, 12-lead ECGs and laboratory measurements
18. Statistical methods	An analysis of variance (ANOVA) was performed on the ln-transformed AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> and C <sub>max</sub> for olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. The

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОPIЯ  
ВІРНА



Trait		Treatment Sequence		
		AB (N = 21)	BA (N = 20)	Overall (N = 41)
Gender N(%)	Male	18 (85.7%)	18 (90.0%)	36 (87.8%)
	Female	3 (14.3%)	2 (10.0%)	5 (12.2%)
Race N(%)	American Indian/ Alaskan Native	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
	Asian	0	2 (10.0%)	2 (4.9%)
	Black or African American	10 (47.6%)	16 (80.0%)	26 (63.4%)
	White	10 (47.6%)	2 (10.0%)	12 (29.3%)
Ethnicity N(%)	Hispanic or Latino	7 (33.3%)	4 (20.0%)	11 (26.8%)
	Not Hispanic or Latino	14 (66.7%)	16 (80.0%)	30 (73.2%)
Age (yr)	Mean ± SD	34.5 ± 7.97	30.0 ± 6.36	32.3 ± 7.49
	Median (Min - Max)	38.0 (21-44)	28.5 (22-42)	33.0 (21-44)
Height (cm)	Mean ± SD	176.2 ± 10.30	179.1 ± 8.57	177.6 ± 9.49
	Median (Min - Max)	178.0 (156-198)	179.5 (161-193)	178.0 (156-198)
Weight (kg)	Mean ± SD	84.08 ± 14.060	83.99 ± 13.379	84.03 ± 13.560
	Median (Min - Max)	82.70 (63.4-108.2)	85.50 (61.2-106.5)	84.90 (61.2-108.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	27.08 ± 3.885	26.16 ± 3.384	26.63 ± 3.634
	Median (Min - Max)	28.81 (19.1-32.0)	26.68 (19.7-31.2)	27.25 (19.1-32.0)

ANOVA model included sequence, treatment and period as fixed effects.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

	Treatment A N = 31	Treatment B N = 30
<b>Olmesartan</b>		
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	6632.3 ± 1775.48	6745.2 ± 1916.63
Geometric Mean (CV%)	6423.9 (25.7%)	6538.0 (24.6%)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)*		
Arithmetic Mean ±SD	6706.8 ± 1798.62	6793.5 ± 1911.67
Geometric Mean (CV%)	6493.7 (25.9%)	6588.7 (24.3%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	986.3 ± 316.35	988.8 ± 270.97
Geometric Mean (CV%)	941.4 (31.5%)	958.7 (25.0%)
T <sub>max</sub> (h)		
Median (Min, Max)	1.9830 (0.983, 4.00)	1.742 (1.00, 3.00)
t <sub>1/2</sub> (h)*		
Arithmetic Mean ±SD	18.457 ± 10.2844	17.238 ± 8.3481
CL/F* (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	6.351 ± 1.5706	6.227 ± 1.3211
<b>Amlodipine</b>		
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	359.5 ± 90.69	331.8 ± 90.92
Geometric Mean (CV%)	347.4 (28.1%)	319.4 (29.1%)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	406.5 ± 114.61	373.1 ± 110.16
Geometric Mean (CV%)	389.7 (31.2%)	356.8 (31.7%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	7.117 ± 1.8022	6.797 ± 1.7252
Geometric Mean (CV%)	6.896 (26.4%)	6.601 (24.8%)
T <sub>max</sub> (h)		
Median (Min, Max)	8.017 (5.98, 12.0)	7.509 (6.00, 16.0)
t <sub>1/2</sub> (h)		
Arithmetic Mean ±SD	43.57 ± 10.973	43.15 ± 8.853
CL/F (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	26.92 ± 9.289	29.39 ± 9.566
<b>Hydrochlorothiazide</b>		
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	1177.1 ± 234.22	1170.6 ± 229.05
Geometric Mean (CV%)	1152.0 (22.1%)	1147.0 (21.4%)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	1202.8 ± 233.90	1195.2 ± 229.33
Geometric Mean (CV%)	1178.7 (21.3%)	1172.0 (21.0%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	186.48 ± 53.543	177.05 ± 40.209
Geometric Mean (CV%)	178.48 (31.9%)	172.14 (25.5%)
T <sub>max</sub> (h)		
Median (Min, Max)	1.4830 (0.983, 3.00)	1.5000 (0.983, 3.00)
t <sub>1/2</sub> (h)		
Arithmetic Mean ±SD	10.843 ± 1.7363	10.457 ± 1.2373
CL/F (L/h)		
Arithmetic Mean ±SD	21.70 ± 5.130	21.81 ± 5.126


20. Efficacy results

21. Safety results

The concomitant oral administration of olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipine besylate 10 mg, and hydrochlorothiazide 25 mg was safe and well tolerated in this group of healthy subjects and no differences in the frequency of TEAEs between the two formulations were observed.

22. Conclusion (summary)

The triple fixed dose combination (CS-8635 pilot formulation A) is bioequivalent to the Benicar HCT®

	plus Antacal® regimen.
Applicant (registration certificate holder)	
	(signature) Dr. Kai Schumacher
	(full name)

26

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНІ  


## Clinical study report 6

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	CS-8635-A-U104  A randomized, open-label, single-dose crossover study to determine the bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide administered together as CS-8635 pilot formulation B or separately as Benicar HCT® (olmesartan and hydrochlorothiazide) plus Antacal® (amlodipine) in healthy subjects.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	17 Jan 2008 to 14 Feb 2008
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 32 actual: 28 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary: to determine the relative bioavailability of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide when administered as a fixed dose triple component formulation (CS-8635 pilot formulation B) and as two tablet regimen (Benicar HCT® plus Antacal®).  Secondary: to assess the safety and tolerability of CS-8635 pilot formulation B
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, 2-way crossover study
12. Main inclusion criteria	Subjects enrolled were healthy adult men and women aged 18-45 years (inclusive) who satisfied all inclusion/exclusion criteria
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment A: A single dose of CS-8635 pilot formulation B tablet (olmesartan medoxomil 40 mg/amlodipine besylate 10 mg/hydrochlorothiazide 25 mg)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Treatment B: a single oral dose of Benicar HCT® (olmesartan medoxomil 40 mg/hydrochlorothiazide 25 mg) plus Antacal® (amlodipine besylate 10 mg)
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> and CL/F
17. Criteria for evaluation safety	Number and severity of TEAEs, physical examination, vital signs, 12-lead ECGs and laboratory measurements


ИПЕ ТЕАБ ШК  
САХДННКА  
ДАМАКТИА А.Б

КОПИ  
БИРА

18. Statistical methods	An analysis of variance (ANOVA) was performed on the ln-transformed AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> and C <sub>max</sub> for olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. The ANOVA model included sequence, treatment and period as fixed effects.																																																																																																																																																
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trait</th> <th colspan="3">Treatment Sequence</th> </tr> <tr> <th>AB (N = 16)</th> <th>BA (N = 16)</th> <th>Overall (N = 32)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gender N(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>12 (75.0%)</td> <td>13 (81.3%)</td> <td>25 (78.1%)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>4 (25.0%)</td> <td>3 (18.8%)</td> <td>7 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>Race N(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>American Indian/ Alaskan Native</td> <td>1 (6.3%)</td> <td>2 (12.5%)</td> <td>3 (9.4%)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>1 (6.3%)</td> <td>0</td> <td>1 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>10 (62.5%)</td> <td>11 (68.8%)</td> <td>21 (65.6%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>4 (25.0%)</td> <td>4 (25.0%)</td> <td>8 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity N(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hispanic or Latino</td> <td>7 (43.8%)</td> <td>7 (43.8%)</td> <td>14 (43.8%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>9 (56.3%)</td> <td>9 (56.3%)</td> <td>18 (56.3%)</td> </tr> <tr> <td>Age (yr)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>31.1</td> <td>32.1</td> <td>31.6</td> </tr> <tr> <td>± SD</td> <td>± 7.85</td> <td>± 7.61</td> <td>± 7.62</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>30.5</td> <td>29.5</td> <td>30.5</td> </tr> <tr> <td>(Min - Max)</td> <td>(21-42)</td> <td>(23-45)</td> <td>(21-45)</td> </tr> </tbody> </table>	Trait	Treatment Sequence			AB (N = 16)	BA (N = 16)	Overall (N = 32)	Gender N(%)				Male	12 (75.0%)	13 (81.3%)	25 (78.1%)	Female	4 (25.0%)	3 (18.8%)	7 (21.9%)	Race N(%)				American Indian/ Alaskan Native	1 (6.3%)	2 (12.5%)	3 (9.4%)	Asian	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)	Black or African American	10 (62.5%)	11 (68.8%)	21 (65.6%)	White	4 (25.0%)	4 (25.0%)	8 (25.0%)	Ethnicity N(%)				Hispanic or Latino	7 (43.8%)	7 (43.8%)	14 (43.8%)	Not Hispanic or Latino	9 (56.3%)	9 (56.3%)	18 (56.3%)	Age (yr)				Mean	31.1	32.1	31.6	± SD	± 7.85	± 7.61	± 7.62	Median	30.5	29.5	30.5	(Min - Max)	(21-42)	(23-45)	(21-45)																																																																									
Trait	Treatment Sequence																																																																																																																																																
	AB (N = 16)	BA (N = 16)	Overall (N = 32)																																																																																																																																														
Gender N(%)																																																																																																																																																	
Male	12 (75.0%)	13 (81.3%)	25 (78.1%)																																																																																																																																														
Female	4 (25.0%)	3 (18.8%)	7 (21.9%)																																																																																																																																														
Race N(%)																																																																																																																																																	
American Indian/ Alaskan Native	1 (6.3%)	2 (12.5%)	3 (9.4%)																																																																																																																																														
Asian	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)																																																																																																																																														
Black or African American	10 (62.5%)	11 (68.8%)	21 (65.6%)																																																																																																																																														
White	4 (25.0%)	4 (25.0%)	8 (25.0%)																																																																																																																																														
Ethnicity N(%)																																																																																																																																																	
Hispanic or Latino	7 (43.8%)	7 (43.8%)	14 (43.8%)																																																																																																																																														
Not Hispanic or Latino	9 (56.3%)	9 (56.3%)	18 (56.3%)																																																																																																																																														
Age (yr)																																																																																																																																																	
Mean	31.1	32.1	31.6																																																																																																																																														
± SD	± 7.85	± 7.61	± 7.62																																																																																																																																														
Median	30.5	29.5	30.5																																																																																																																																														
(Min - Max)	(21-42)	(23-45)	(21-45)																																																																																																																																														
20. Efficacy results	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Olmesartan</th> <th>Treatment A N = 30</th> <th>Treatment B N = 30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>last</sub> (ng·h/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>6710.5 ± 1777.29</td> <td>6043.3 ± 1455.81</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>6493.8 (26.4%)</td> <td>5874.0 (24.8%)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>6588.0 ± 1732.22</td> <td>6092.5 ± 1483.37</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>6384.0 (25.7%)</td> <td>5919.1 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>1006.5 ± 337.39</td> <td>899.1 ± 277.48</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>957.4 (32.5%)</td> <td>856.9 (32.9%)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>2.000 (1.00, 4.00)</td> <td>1.992 (1.00, 4.00)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>21.022 ± 14.2767</td> <td>21.874 ± 14.6826</td> </tr> <tr> <td>CL/F* (L/h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>6.456 ± 1.5728</td> <td>6.961 ± 1.7548</td> </tr> <tr> <td>Amlodipine</td> <td>Treatment A N = 30</td> <td>Treatment B N = 30</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>last</sub> (ng·h/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>325.6 ± 87.74</td> <td>308.9 ± 79.03</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>315.5 (23.6%)</td> <td>300.1 (24.6%)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>355.8 ± 102.19</td> <td>338.3 ± 96.37</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>343.2 (27.4%)</td> <td>326.4 (27.3%)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>7.035 ± 2.0205</td> <td>6.799 ± 1.5532</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>6.779 (27.9%)</td> <td>6.631 (23.0%)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>8.009 (6.00, 12.00)</td> <td>7.050 (4.00, 12.00)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>38.43 ± 6.728</td> <td>38.41 ± 7.517</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>30.15 ± 7.863</td> <td>31.70 ± 8.366</td> </tr> <tr> <td>Hydrochlorothiazide</td> <td>Treatment A N = 30</td> <td>Treatment B N = 30</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>last</sub> (ng·h/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>1171.6 ± 233.23</td> <td>1188.4 ± 267.64</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>1148.9 (20.5%)</td> <td>1160.9 (22.1%)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>1198.8 ± 236.04</td> <td>1212.0 ± 267.40</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>1176.1 (20.2%)</td> <td>1185.2 (21.6%)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>179.96 ± 54.987</td> <td>178.9 ± 62.74</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean (CV%)</td> <td>172.13 (31.1%)</td> <td>170.2 (31.8%)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>1.5000 (0.967, 4.00)</td> <td>1.5000 (0.983, 3.00)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>10.831 ± 1.3403</td> <td>10.508 ± 1.3201</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arithmetic Mean ±SD</td> <td>21.68 ± 4.474</td> <td>21.55 ± 4.491</td> </tr> </tbody> </table>	Olmesartan	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)			Arithmetic Mean ±SD	6710.5 ± 1777.29	6043.3 ± 1455.81	Geometric Mean (CV%)	6493.8 (26.4%)	5874.0 (24.8%)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)*			Arithmetic Mean ±SD	6588.0 ± 1732.22	6092.5 ± 1483.37	Geometric Mean (CV%)	6384.0 (25.7%)	5919.1 (25.0%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)			Arithmetic Mean ±SD	1006.5 ± 337.39	899.1 ± 277.48	Geometric Mean (CV%)	957.4 (32.5%)	856.9 (32.9%)	T <sub>max</sub> (h)			Median (Min, Max)	2.000 (1.00, 4.00)	1.992 (1.00, 4.00)	t <sub>1/2</sub> (h)*			Arithmetic Mean ±SD	21.022 ± 14.2767	21.874 ± 14.6826	CL/F* (L/h)			Arithmetic Mean ±SD	6.456 ± 1.5728	6.961 ± 1.7548	Amlodipine	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)			Arithmetic Mean ±SD	325.6 ± 87.74	308.9 ± 79.03	Geometric Mean (CV%)	315.5 (23.6%)	300.1 (24.6%)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)			Arithmetic Mean ±SD	355.8 ± 102.19	338.3 ± 96.37	Geometric Mean (CV%)	343.2 (27.4%)	326.4 (27.3%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)			Arithmetic Mean ±SD	7.035 ± 2.0205	6.799 ± 1.5532	Geometric Mean (CV%)	6.779 (27.9%)	6.631 (23.0%)	T <sub>max</sub> (h)			Median (Min, Max)	8.009 (6.00, 12.00)	7.050 (4.00, 12.00)	t <sub>1/2</sub> (h)			Arithmetic Mean ±SD	38.43 ± 6.728	38.41 ± 7.517	CL/F (L/h)			Arithmetic Mean ±SD	30.15 ± 7.863	31.70 ± 8.366	Hydrochlorothiazide	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)			Arithmetic Mean ±SD	1171.6 ± 233.23	1188.4 ± 267.64	Geometric Mean (CV%)	1148.9 (20.5%)	1160.9 (22.1%)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)			Arithmetic Mean ±SD	1198.8 ± 236.04	1212.0 ± 267.40	Geometric Mean (CV%)	1176.1 (20.2%)	1185.2 (21.6%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)			Arithmetic Mean ±SD	179.96 ± 54.987	178.9 ± 62.74	Geometric Mean (CV%)	172.13 (31.1%)	170.2 (31.8%)	T <sub>max</sub> (h)			Median (Min, Max)	1.5000 (0.967, 4.00)	1.5000 (0.983, 3.00)	t <sub>1/2</sub> (h)			Arithmetic Mean ±SD	10.831 ± 1.3403	10.508 ± 1.3201	CL/F (L/h)			Arithmetic Mean ±SD	21.68 ± 4.474	21.55 ± 4.491
Olmesartan	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30																																																																																																																																															
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	6710.5 ± 1777.29	6043.3 ± 1455.81																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	6493.8 (26.4%)	5874.0 (24.8%)																																																																																																																																															
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)*																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	6588.0 ± 1732.22	6092.5 ± 1483.37																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	6384.0 (25.7%)	5919.1 (25.0%)																																																																																																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	1006.5 ± 337.39	899.1 ± 277.48																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	957.4 (32.5%)	856.9 (32.9%)																																																																																																																																															
T <sub>max</sub> (h)																																																																																																																																																	
Median (Min, Max)	2.000 (1.00, 4.00)	1.992 (1.00, 4.00)																																																																																																																																															
t <sub>1/2</sub> (h)*																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	21.022 ± 14.2767	21.874 ± 14.6826																																																																																																																																															
CL/F* (L/h)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	6.456 ± 1.5728	6.961 ± 1.7548																																																																																																																																															
Amlodipine	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30																																																																																																																																															
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	325.6 ± 87.74	308.9 ± 79.03																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	315.5 (23.6%)	300.1 (24.6%)																																																																																																																																															
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	355.8 ± 102.19	338.3 ± 96.37																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	343.2 (27.4%)	326.4 (27.3%)																																																																																																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	7.035 ± 2.0205	6.799 ± 1.5532																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	6.779 (27.9%)	6.631 (23.0%)																																																																																																																																															
T <sub>max</sub> (h)																																																																																																																																																	
Median (Min, Max)	8.009 (6.00, 12.00)	7.050 (4.00, 12.00)																																																																																																																																															
t <sub>1/2</sub> (h)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	38.43 ± 6.728	38.41 ± 7.517																																																																																																																																															
CL/F (L/h)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	30.15 ± 7.863	31.70 ± 8.366																																																																																																																																															
Hydrochlorothiazide	Treatment A N = 30	Treatment B N = 30																																																																																																																																															
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	1171.6 ± 233.23	1188.4 ± 267.64																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	1148.9 (20.5%)	1160.9 (22.1%)																																																																																																																																															
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	1198.8 ± 236.04	1212.0 ± 267.40																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	1176.1 (20.2%)	1185.2 (21.6%)																																																																																																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	179.96 ± 54.987	178.9 ± 62.74																																																																																																																																															
Geometric Mean (CV%)	172.13 (31.1%)	170.2 (31.8%)																																																																																																																																															
T <sub>max</sub> (h)																																																																																																																																																	
Median (Min, Max)	1.5000 (0.967, 4.00)	1.5000 (0.983, 3.00)																																																																																																																																															
t <sub>1/2</sub> (h)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	10.831 ± 1.3403	10.508 ± 1.3201																																																																																																																																															
CL/F (L/h)																																																																																																																																																	
Arithmetic Mean ±SD	21.68 ± 4.474	21.55 ± 4.491																																																																																																																																															
21. Safety results	The concomitant oral administration of olmesartan medoxomil 40 mg, amlodipine besylate 10 mg, and hydrochlorothiazide 25 mg was safe and well tolerated in this group of healthy subjects, and no differences in the frequency of TEAEs between the two formulations were observed.																																																																																																																																																
22. Conclusion (summary)	The triple fixed dose combination (CS-8635 pilot formulation B) is bioequivalent to the Benicar HCT® plus Antacal® regimen																																																																																																																																																

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

Applicant (registration certificate holder)	
	(signature)
	Dr. Kai Schumacher (full name)

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	CS-8663-A-U111  A parallel-group, open-label, randomized, crossover study to determine the bioavailability of a fixed-dose combination tablet of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate relative to Olmetec® and Antacal® in healthy subjects.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	23 Jan 2006 to 22 Mar 2006
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 60 actual:58 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To determine the bioavailability of olmesartan and amlodipine from a fixed-dose combination formulation intended for commercial use relative to combination of the separate entities as their marketed formulations. The bioavailability was determined for two strengths: Olmesartan 10 mg and amlodipine 5 mg; olmesartan 40 mg and amlodipine 10 mg.
11. Clinical trial design	Single-center, single-dose, randomized, open-label, 2-way crossover study
12. Main inclusion criteria	Subjects enrolled were healthy adult men and women aged 18-45 years (inclusive) who satisfied all inclusion/exclusion criteria.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment A: CS-8663 oral tablet (fixed-dose combination of olmesartan medoxomil 10 mg and amlodipine besylate 5 mg)  Treatment C: CS-8663 oral tablet (fixed-dose combination of olmesartan medoxomil 40 mg and amlodipine besylate 10 mg)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Treatment B: Olmesartan medoxomil 10 mg (Olmetec®) in combination with amlodipine besylate 5 mg (Antacal®)  Treatment D: Olmesartan medoxomil 40 mg (Olmetec®) in combination with amlodipine besylate 10 mg (Antacal®)
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , kel, t <sub>1/2</sub>
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events, clinical laboratory measurements,

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОПІЯ  
ВІРНА

18. Statistical methods  
 vital signs, physical examinations and 12-lead ECGs.  
 90% CIs for the difference between treatment LSMs were derived from the Analysis of Variance (ANOVA) on the ln transformed PK parameters AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> and C<sub>max</sub> for olmesartan and amlodipine in each cohort.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Trait		Cohort 1			Cohort 2			Study Overall (N=60)
		Males (N=23)	Females (N=7)	Overall (N=30)	Males (N=26)	Females (N=4)	Overall (N=30)	
Gender	Male	23 (76.7%)			26 (86.7%)			49 (81.7%)
	Female	7 (23.3%)			4 (13.3%)			11 (18.3%)
Race	Black	15 (65.2%)	2 (28.6%)	17 (56.7%)	19 (73.1%)	3 (75.0%)	22 (73.3%)	39 (65.0%)
	Caucasian	4 (17.4%)	2 (28.6%)	6 (20.0%)	4 (15.4%)	0	4 (13.3%)	10 (16.7%)
	Hispanic	4 (17.4%)	3 (42.9%)	7 (23.3%)	2 (7.7%)	0	2 (6.7%)	9 (15.0%)
	Other	0	0	0	1 (3.8%)	1 (25.0%)	2 (6.7%)	2 (3.3%)
Age (yr)	Mean	32.0	32.6	32.2	30.7	27.0	30.2	31.2
	SD	5.64	8.38	6.22	7.67	6.68	7.55	6.93
	Median	32	35	32	29	28	29	29.5
	Minimum	23	23	23	21	19	19	19
	Maximum	43	42	43	45	33	45	45
Height (cm)	Mean	175.43	162.57	172.43	177.00	162.75	171.1	173.77
	SD	7.885	4.791	9.085	7.054	6.238	8.438	8.796
	Median	176	163	173	178.5	162	176.5	175
	Minimum	156	154	154	165	156	156	154
	Maximum	193	168	193	188	171	188	193
Weight (kg)	Mean	79.18	76.99	78.57	82.43	65.98	80.24	79.41
	SD	11.832	12.919	11.915	11.901	11.337	12.953	12.368
	Median	79.4	80.6	79.5	83.1	66.35	80	79.5
	Minimum	59.5	50.5	50.5	61	52	52	50.5
	Maximum	103.1	87	103.1	101.6	79.2	101.6	103.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean	25.72	28.96	26.48	26.27	24.83	26.08	26.28
	SD	3.475	3.674	3.727	3.373	3.907	3.411	3.548
	Median	25.8	30.7	26.45	25.9	23.8	25.55	25.95
	Minimum	19.4	21.4	19.4	19.8	21.3	19.8	19.4
	Maximum	31.7	31.7	31.7	31.5	30.4	31.5	31.7

20. Efficacy results

Parameter	Cohort 1	
	Treatment A (n=30)	Treatment B (n=30)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (ng·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	1871.5 ± 407.38	1738.6 ± 391.02
Geometric Mean (CV%)	1824.7 (23.9%)	1696.3 (23.0%)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	1901.9 ± 401.11	1778.3 ± 403.09*
Geometric Mean (CV%)	1857.1 (23.1%)	1734.5 (23.2%)†
<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub></b>		
Arithmetic Mean ±SD	0.9827 ± 0.01704	0.9835 ± 0.00916*
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	347.5 ± 80.00	305.0 ± 80.55
Geometric Mean (CV%)	338.0 (24.8%)	295.7 (27.3%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min - Max)	1.559 (1.00 - 4.02)	2.000 (1.00 - 4.02)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	14.328 ± 7.5439	13.639 ± 5.6031*

Parameter	Cohort 2	
	Treatment C (n=29)	Treatment D (n=29)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (ng·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	5994.9 ± 1782.10	5383.2 ± 1297.81
Geometric Mean (CV%)	5760.8 (29.2%)	5223.1 (26.0%)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	6168.7 ± 1789.50*	5491.5 ± 1327.74
Geometric Mean (CV%)	5942.1 (28.2%)†	5325.7 (26.3%)
<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub></b>		
Arithmetic Mean ±SD	0.9649 ± 0.01552*	0.9809 ± 0.01046
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	938.7 ± 240.44	859.1 ± 182.23
Geometric Mean (CV%)	907.3 (27.7%)	839.3 (22.7%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min - Max)	2.000 (1.00 - 4.02)	1.517 (1.00 - 3.10)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	15.630 ± 7.0027†	17.273 ± 8.1291

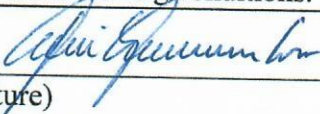
  

Parameter	Cohort 1	
	Treatment A (n=30)	Treatment B (n=30)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (pg·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	152301.8 ± 42443.62	149952.8 ± 43336.46
Geometric Mean (CV%)	146500.5 (29.3%)	144154.0 (29.3%)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	168328.2 ± 54018.97	165875.9 ± 56421.90
Geometric Mean (CV%)	160308.7 (32.8%)	157724.4 (32.8%)
<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub></b>		
Arithmetic Mean ±SD	0.9150 ± 0.04480	0.9150 ± 0.04209
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	3168.7 ± 806.56	3188.0 ± 764.42
Geometric Mean	3074.2 (25.3%)	3104.8 (23.5%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min - Max)	8.017 (6.00 - 12.1)	8.000 (6.00 - 12.0)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	40.74 ± 9.092	40.46 ± 9.168

Parameter	Cohort 2	
	Treatment C (n=29)	Treatment D (n=29)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (pg·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	318909.8 ± 79462.16	309796.6 ± 69009.20
Geometric Mean (CV%)	309233.5 (26.1%)	301708.0 (24.5%)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	350212.2 ± 91655.26	341976.5 ± 84607.54
Geometric Mean (CV%)	338307.8 (27.8%)	331203.5 (27.0%)
<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub></b>		
Arithmetic Mean ±SD	0.9147 ± 0.03393	0.9117 ± 0.03650
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	6824.1 ± 1546.74	6238.3 ± 1391.8
Geometric Mean	6643.1 (24.6%)	6094.9 (23.3%)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Median (Min - Max)	6.100 (6.00 - 12.0)	7.983 (5.98 - 12.0)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Arithmetic Mean ±SD	40.24 ± 7.534	40.79 ± 7.114

ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

21. Safety results	No serious or severe TEAEs occurred in the study. Most TEAEs were mild, and no moderate TEAEs were related to the study treatments. One subject was withdrawn due to a TEAE (swelling to left lower jaw/parotitis) and moderate eosinophilia; these TEAEs were considered unrelated to treatment. No TEAE was considered definitely or probably related to the study treatments.
22. Conclusion (summary)	<p>The lower strength of CS-8663 oral tablet (fixed dose combination of olmesartan medoxomil 10 mg and amlodipine besylate 5 mg) was bioequivalent to co-administered Olmetec® 10 mg and Antacal® 5 mg under fasting conditions.</p> <p>The higher strength of CS-8663 oral tablet (fixed dose combination of olmesartan medoxomil 40 mg and amlodipine besylate 10 mg) was bioequivalent to co-administered Olmetec® 40 mg and Antacal® 10 mg under fasting conditions.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>_____</p> <p>(signature)</p> <p>Dr. Kai Schumacher _____</p> <p>(full name)</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОПІЯ  
ВІРНА



## Clinical study report 8

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	866-126  A randomized, open-label, three-way crossover bioequivalence study of CS-866 tablets plus hydrochlorothiazide capsules or tablets and CS-866/hydrochlorothiazide combination tablets in healthy adult volunteers.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	10 Aug 2001 to 28 Aug 2001
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 33 actual:30(completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To determine the bioequivalence of the clinical trial supply of CS-866 tablets and hydrochlorothiazide (HCT) capsules or tablets administered orally in combination versus oral administration of the market-image single-tablet formulation of CS-866/HCT.
11. Clinical trial design	A randomized, open-label, 3-way crossover comparison of single oral doses of CS-866 (20 mg) in combination with HCT (12.5 mg) administered to healthy male and female volunteers.
12. Main inclusion criteria	Volunteers for the study were healthy male and non-pregnant female subjects between 18-45 years (inclusive) who were practicing an acceptable form of birth control (females only), were within acceptable body weights and height ranges, had not used tobacco products in the last 12 months, had a negative urine drug/alcohol screen, and signed an informed consent form.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	20 mg CS-866/12.5 mg HCT market image combination tablet, single-dose, p.o. (formulation C)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	20 mg CS-866 investigational tablet + 12.5 mg HCT capsule, single-dose, p.o. (formulation A) 20 mg CS-866 investigational tablet + 12.5 mg NCT tablet, single-dose, p.o. (formulation B)

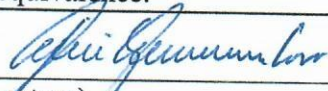
ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОPIЯ  
ВІРІА

15. Concomitant therapy	None																																																
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC <sub>0-lq<sub>c</sub></sub> , C <sub>max</sub> , k <sub>el</sub> and t <sub>1/2</sub> for the CS-866 metabolite RNH-6270 and HCT																																																
17. Criteria for evaluation safety	Physical examinations, vital signs, clinical adverse events and hematology, blood chemistry and urinalysis test results.																																																
18. Statistical methods	Ln-transformed AUC <sub>0-lq<sub>c</sub></sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> and C <sub>max</sub> were analysed by ANOVA: The formulation differences and their corresponding 90% CIs were obtained from the analysis and were exponentiated to obtain the formulation bioequivalence ratios and their corresponding 90% CIs.																																																
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ALL SUBJECTS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TOTAL N (%)</td> <td>35 (100%)</td> </tr> <tr> <td>GENDER N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MALE</td> <td>17 (52%)</td> </tr> <tr> <td>  FEMALE</td> <td>16 (48%)</td> </tr> <tr> <td>RACE N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CAUCASIAN</td> <td>12 (58%)</td> </tr> <tr> <td>  BLACK</td> <td>14 (42%)</td> </tr> <tr> <td>  ASIAN</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>  HISPANIC</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>  OTHER</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>FRAME SIZE N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  SMALL</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td>  MEDIUM</td> <td>26 (76%)</td> </tr> <tr> <td>  LARGE</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>AGE (yr)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>26.5 ( 7.87)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>18.0 - 44.0</td> </tr> <tr> <td>HEIGHT (in)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>66.0 ( 4.07)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>59.0 - 73.0</td> </tr> <tr> <td>WEIGHT (lb)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>155.1 (25.98)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>114.0 -212.0</td> </tr> </tbody> </table>	ALL SUBJECTS		TOTAL N (%)	35 (100%)	GENDER N (%)		MALE	17 (52%)	FEMALE	16 (48%)	RACE N (%)		CAUCASIAN	12 (58%)	BLACK	14 (42%)	ASIAN	1 (3%)	HISPANIC	5 (15%)	OTHER	1 (3%)	FRAME SIZE N (%)		SMALL	2 (6%)	MEDIUM	26 (76%)	LARGE	5 (15%)	AGE (yr)		MEAN (SD)	26.5 ( 7.87)	RANGE	18.0 - 44.0	HEIGHT (in)		MEAN (SD)	66.0 ( 4.07)	RANGE	59.0 - 73.0	WEIGHT (lb)		MEAN (SD)	155.1 (25.98)	RANGE	114.0 -212.0
ALL SUBJECTS																																																	
TOTAL N (%)	35 (100%)																																																
GENDER N (%)																																																	
MALE	17 (52%)																																																
FEMALE	16 (48%)																																																
RACE N (%)																																																	
CAUCASIAN	12 (58%)																																																
BLACK	14 (42%)																																																
ASIAN	1 (3%)																																																
HISPANIC	5 (15%)																																																
OTHER	1 (3%)																																																
FRAME SIZE N (%)																																																	
SMALL	2 (6%)																																																
MEDIUM	26 (76%)																																																
LARGE	5 (15%)																																																
AGE (yr)																																																	
MEAN (SD)	26.5 ( 7.87)																																																
RANGE	18.0 - 44.0																																																
HEIGHT (in)																																																	
MEAN (SD)	66.0 ( 4.07)																																																
RANGE	59.0 - 73.0																																																
WEIGHT (lb)																																																	
MEAN (SD)	155.1 (25.98)																																																
RANGE	114.0 -212.0																																																
20. Efficacy results	<p>The CS-866/HCT market image combination tablet (formulation C) and the investigational CS-866 tablet in combination with marketed HCT capsule (formulation A: US) or tablet (formulation B; Europe) were bioequivalent. The ratio point estimates for RNH-6270 were 1.04, 1.04 and 1.08 for AUC<sub>0-lq<sub>c</sub></sub>, AUC<sub>0-Inf</sub> and C<sub>max</sub>, respectively, between formulations C and A. The 90% CI for all 3 ratios were contained within the standard bounds for bioequivalence.</p> <p>Similarly, RNH-6270 ratio point estimates were 1.07, 1.07 and 1.08 for AUC<sub>0-lq<sub>c</sub></sub>, AUC<sub>0-Inf</sub> and C<sub>max</sub>, respectively between formulations C and B, and the 90% CI for all 3 ratios were contained well within the bounds for bioequivalence.</p> <p>Bioequivalence also was observed for HCT, with ratio point estimates and 90% CI of the ratios between formulations similar to those observed for RNH-6270.</p>																																																
21. Safety results	10 TEAEs were reported by 7 (21.9%) subjects who received 20 mg CS-866+12.5 mg HCT (formulation A), 23 TEAEs were reported by 6																																																

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКИНА А.В.

КОПІЯ  
ВІРНІ

	<p>(19.4%) subjects who received 20 mg CS-866+12.5 mg HCT tablet (formulation B) and 17 TEAEs were reported by 12 subjects who received the market image combination tablet (formulation C) Headache, dizziness and nausea were the most common TEAEs overall. One subject who experienced 14 of the 23 TEAEs after receiving formulation B was withdrawn due to nausea and vomiting. No serious TEAEs were reported.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>The study demonstrated that the market-image combination tablet formulation of CS-866/HCT was bioequivalent to the clinical supplies used in US clinical studies (CS-866 + HCT capsules) and European clinical studies (CS-866 investigational tablets + HCT tablets). The 90% CI surrounding the ratio point estimates for <math>AUC_{0-1q}</math>, <math>AUC_{0-Inf}</math> and <math>C_{max}</math> for RNH-6270 and for HCT all were within the standard bounds (0.80, 1.25) for bioequivalence.</p>
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p>          (signature)          Dr. Kai Schumacher _____          (full name)</p>

ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
 ВІРНА 

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	866-138  A randomized, open-label, three-way crossover bioequivalence study of 40 mg CS-866 tablets plus 12.5 mg hydrochlorothiazide capsules or tablets and 40/12.5 mg CS-866/hydrochlorothiazide combination tablets in healthy adult volunteers.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	18 Dec 2002 to 07 Jan 2003
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 42 actual: 38 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To determine the bioequivalence of the market-image, single tablet treatment of CS-866-hydrochlorothiazide (Test, treatment C) to the clinical supply of CS-866 (olmesartan medoxomil) tablets + hydrochlorothiazide capsules (Reference, treatment A) and the clinical supply of CS-866 + hydrochlorothiazide tablets (Reference, treatment B).
11. Clinical trial design	A randomized, open-label, 3-way crossover comparison of single oral doses of CS-866 (40 mg) in combination with HCT (12.5 mg) administered to healthy male and female volunteers.
12. Main inclusion criteria	Volunteers for this study were healthy male and non-pregnant female subjects between 19-45 years (inclusive) who were practicing an acceptable form of birth control (females only), were within acceptable body weight and height ranges, had not used tobacco products in the last 12 months, had a negative urine drug/alcohol screen and signed an informed consent.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Treatment C: 40/12.5 mg CS-866/HCT market-image combination tablet, single dose, p.o.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Treatment A: 40 mg CS-866 investigational tablet + 12.5 mg HCT capsules, single dose, p.o. Treatment B: CS-866 Investigational tablet + 12.5 mg HCT tablet, single dose, p.o.
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	AUC <sub>0-Inf</sub> , AUC <sub>0-1qс</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , k <sub>el</sub> , t <sub>1/2</sub> of RNH-6270 (the active metabolite of CS-866).

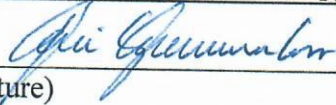
ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРН

17. Criteria for evaluation safety	Physical examination findings, vital sig measurement, clinical adverse events and serum chemistry test results.																																																																																														
18. Statistical methods	Ln-transformed AUC <sub>0-1qc</sub> , AUC <sub>0-Inf</sub> and C <sub>max</sub> were analyzed by ANOVA. The treatment differences and their corresponding 90% CIs were obtained from the analyses and were exponentiated to obtain treatment bioequivalence ratios and their corresponding 90% CIs.																																																																																														
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ALL SUBJECTS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TOTAL N (%)</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>GENDER N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MALE</td> <td>27 (64%)</td> </tr> <tr> <td>  FEMALE</td> <td>15 (36%)</td> </tr> <tr> <td>RACE N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CAUCASIAN</td> <td>32 (76%)</td> </tr> <tr> <td>  BLACK</td> <td>3 (7%)</td> </tr> <tr> <td>  ASIAN</td> <td>2 (5%)</td> </tr> <tr> <td>  HISPANIC</td> <td>3 (7%)</td> </tr> <tr> <td>  OTHER*</td> <td>2 (5%)</td> </tr> <tr> <td>FRAME SIZE N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  SMALL</td> <td>4 (10%)</td> </tr> <tr> <td>  MEDIUM</td> <td>30 (71%)</td> </tr> <tr> <td>  LARGE</td> <td>8 (19%)</td> </tr> <tr> <td>AGE (yr)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>28.4 (7.60)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>19.0 - 44.0</td> </tr> <tr> <td>HEIGHT (in)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>69.1 (4.17)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>60.0 - 76.0</td> </tr> <tr> <td>WEIGHT (lb)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  MEAN (SD)</td> <td>164.1 (25.87)</td> </tr> <tr> <td>  RANGE</td> <td>115.0 - 218.0</td> </tr> </tbody> </table>	ALL SUBJECTS		TOTAL N (%)	42 (100%)	GENDER N (%)		MALE	27 (64%)	FEMALE	15 (36%)	RACE N (%)		CAUCASIAN	32 (76%)	BLACK	3 (7%)	ASIAN	2 (5%)	HISPANIC	3 (7%)	OTHER*	2 (5%)	FRAME SIZE N (%)		SMALL	4 (10%)	MEDIUM	30 (71%)	LARGE	8 (19%)	AGE (yr)		MEAN (SD)	28.4 (7.60)	RANGE	19.0 - 44.0	HEIGHT (in)		MEAN (SD)	69.1 (4.17)	RANGE	60.0 - 76.0	WEIGHT (lb)		MEAN (SD)	164.1 (25.87)	RANGE	115.0 - 218.0																																														
ALL SUBJECTS																																																																																															
TOTAL N (%)	42 (100%)																																																																																														
GENDER N (%)																																																																																															
MALE	27 (64%)																																																																																														
FEMALE	15 (36%)																																																																																														
RACE N (%)																																																																																															
CAUCASIAN	32 (76%)																																																																																														
BLACK	3 (7%)																																																																																														
ASIAN	2 (5%)																																																																																														
HISPANIC	3 (7%)																																																																																														
OTHER*	2 (5%)																																																																																														
FRAME SIZE N (%)																																																																																															
SMALL	4 (10%)																																																																																														
MEDIUM	30 (71%)																																																																																														
LARGE	8 (19%)																																																																																														
AGE (yr)																																																																																															
MEAN (SD)	28.4 (7.60)																																																																																														
RANGE	19.0 - 44.0																																																																																														
HEIGHT (in)																																																																																															
MEAN (SD)	69.1 (4.17)																																																																																														
RANGE	60.0 - 76.0																																																																																														
WEIGHT (lb)																																																																																															
MEAN (SD)	164.1 (25.87)																																																																																														
RANGE	115.0 - 218.0																																																																																														
20. Efficacy results	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">RNH-6270 PK Parameters</th> </tr> <tr> <th>Parameter</th> <th>Treatment A (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> <th>Treatment B (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> <th>Treatment C (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)</td> <td>6632.70 (1704.33) 6406.51 (28.04) 6628.59</td> <td>6601.34 (2056.43) 6312.44 (30.75) 6311.93</td> <td>6362.25 (1525.58) 6188.20 (24.21) 6137.50</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)</td> <td>6758.62 (1698.51) 6539.03 (27.22) 6694.36</td> <td>6742.66 (2090.74) 6445.73 (30.99) 6609.46</td> <td>6569.04 (1587.33) 6384.67 (24.62) 6342.09</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>1048.08 (289.24) 1010.07 (28.89) 989.36</td> <td>1050.03 (331.47) 1006.03 (29.67) 977.20</td> <td>1070.66 (269.76) 1038.95 (25.12) 985.31</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub> (1/h)</td> <td>0.16 (0.03)</td> <td>0.16 (0.03)</td> <td>0.17 (0.03)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>* (hrs)</td> <td>2.00*</td> <td>2.00*</td> <td>1.50*</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (hrs)</td> <td>19.31 (15.97) 13.44</td> <td>19.03 (13.39) 13.87</td> <td>21.44 (21.02) 14.30</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI)<sup>1</sup></th> <th>Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI)<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>0-1qc</sub></td> <td>0.97 (0.90, 1.04)</td> <td>0.97 (0.91, 1.05)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>0.98 (0.91, 1.05)</td> <td>0.99 (0.92, 1.06)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1.03 (0.96, 1.11)</td> <td>1.03 (0.96, 1.11)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>1.05 (1.00, 1.11)</td> <td>1.04 (0.98, 1.10)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">HCTZ PK Parameters</th> </tr> <tr> <th>Parameter</th> <th>Treatment A (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> <th>Treatment B (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> <th>Treatment C (n=40)<sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)</td> <td>493.41 (100.12) 483.51 (20.74) 481.93</td> <td>489.24 (121.77) 475.07 (24.86) 471.22</td> <td>472.11 (108.48) 460.60 (22.71) 456.24</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)</td> <td>541.88 (95.94) 533.54 (18.11) 531.93</td> <td>542.54 (120.95) 530.08 (21.92) 524.44</td> <td>521.79 (104.98) 512.02 (19.74) 508.59</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>80.39 (21.71) 77.67 (27.64) 78.29</td> <td>79.98 (29.71) 74.76 (33.09) 71.46</td> <td>78.18 (22.12) 75.24 (28.63) 76.01</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub> (1/h)</td> <td>0.15 (0.03)</td> <td>0.14 (0.03)</td> <td>0.15 (0.03)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>* (hrs)</td> <td>1.75*</td> <td>1.75*</td> <td>1.50*</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (hrs)</td> <td>9.63 (1.83) 9.60</td> <td>10.18 (1.72) 10.07</td> <td>10.01 (1.90) 9.98</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI)<sup>1</sup></th> <th>Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI)<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>0-1qc</sub></td> <td>0.95 (0.90, 1.00)</td> <td>0.97 (0.92, 1.02)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>0.96 (0.92, 1.00)</td> <td>0.96 (0.92, 1.01)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>0.97 (0.90, 1.04)</td> <td>1.01 (0.93, 1.08)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>1.01 (0.95, 1.07)</td> <td>1.04 (0.99, 1.10)</td> </tr> </tbody> </table>	RNH-6270 PK Parameters				Parameter	Treatment A (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment B (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment C (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	AUC <sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)	6632.70 (1704.33) 6406.51 (28.04) 6628.59	6601.34 (2056.43) 6312.44 (30.75) 6311.93	6362.25 (1525.58) 6188.20 (24.21) 6137.50	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	6758.62 (1698.51) 6539.03 (27.22) 6694.36	6742.66 (2090.74) 6445.73 (30.99) 6609.46	6569.04 (1587.33) 6384.67 (24.62) 6342.09	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1048.08 (289.24) 1010.07 (28.89) 989.36	1050.03 (331.47) 1006.03 (29.67) 977.20	1070.66 (269.76) 1038.95 (25.12) 985.31	C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (1/h)	0.16 (0.03)	0.16 (0.03)	0.17 (0.03)	T <sub>max</sub> * (hrs)	2.00*	2.00*	1.50*	T <sub>1/2</sub> (hrs)	19.31 (15.97) 13.44	19.03 (13.39) 13.87	21.44 (21.02) 14.30	Parameter	Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	AUC <sub>0-1qc</sub>	0.97 (0.90, 1.04)	0.97 (0.91, 1.05)	AUC <sub>0-∞</sub>	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.92, 1.06)	C <sub>max</sub>	1.03 (0.96, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	1.05 (1.00, 1.11)	1.04 (0.98, 1.10)	HCTZ PK Parameters				Parameter	Treatment A (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment B (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment C (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	AUC <sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)	493.41 (100.12) 483.51 (20.74) 481.93	489.24 (121.77) 475.07 (24.86) 471.22	472.11 (108.48) 460.60 (22.71) 456.24	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	541.88 (95.94) 533.54 (18.11) 531.93	542.54 (120.95) 530.08 (21.92) 524.44	521.79 (104.98) 512.02 (19.74) 508.59	C <sub>max</sub> (ng/mL)	80.39 (21.71) 77.67 (27.64) 78.29	79.98 (29.71) 74.76 (33.09) 71.46	78.18 (22.12) 75.24 (28.63) 76.01	C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (1/h)	0.15 (0.03)	0.14 (0.03)	0.15 (0.03)	T <sub>max</sub> * (hrs)	1.75*	1.75*	1.50*	T <sub>1/2</sub> (hrs)	9.63 (1.83) 9.60	10.18 (1.72) 10.07	10.01 (1.90) 9.98	Parameter	Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	AUC <sub>0-1qc</sub>	0.95 (0.90, 1.00)	0.97 (0.92, 1.02)	AUC <sub>0-∞</sub>	0.96 (0.92, 1.00)	0.96 (0.92, 1.01)	C <sub>max</sub>	0.97 (0.90, 1.04)	1.01 (0.93, 1.08)	C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	1.01 (0.95, 1.07)	1.04 (0.99, 1.10)
RNH-6270 PK Parameters																																																																																															
Parameter	Treatment A (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment B (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment C (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median																																																																																												
AUC <sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)	6632.70 (1704.33) 6406.51 (28.04) 6628.59	6601.34 (2056.43) 6312.44 (30.75) 6311.93	6362.25 (1525.58) 6188.20 (24.21) 6137.50																																																																																												
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	6758.62 (1698.51) 6539.03 (27.22) 6694.36	6742.66 (2090.74) 6445.73 (30.99) 6609.46	6569.04 (1587.33) 6384.67 (24.62) 6342.09																																																																																												
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1048.08 (289.24) 1010.07 (28.89) 989.36	1050.03 (331.47) 1006.03 (29.67) 977.20	1070.66 (269.76) 1038.95 (25.12) 985.31																																																																																												
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (1/h)	0.16 (0.03)	0.16 (0.03)	0.17 (0.03)																																																																																												
T <sub>max</sub> * (hrs)	2.00*	2.00*	1.50*																																																																																												
T <sub>1/2</sub> (hrs)	19.31 (15.97) 13.44	19.03 (13.39) 13.87	21.44 (21.02) 14.30																																																																																												
Parameter	Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>																																																																																													
AUC <sub>0-1qc</sub>	0.97 (0.90, 1.04)	0.97 (0.91, 1.05)																																																																																													
AUC <sub>0-∞</sub>	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.92, 1.06)																																																																																													
C <sub>max</sub>	1.03 (0.96, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)																																																																																													
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	1.05 (1.00, 1.11)	1.04 (0.98, 1.10)																																																																																													
HCTZ PK Parameters																																																																																															
Parameter	Treatment A (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment B (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median	Treatment C (n=40) <sup>1</sup> Mean (SD) Geomean (%CV) Median																																																																																												
AUC <sub>0-1qc</sub> (ng.h/mL)	493.41 (100.12) 483.51 (20.74) 481.93	489.24 (121.77) 475.07 (24.86) 471.22	472.11 (108.48) 460.60 (22.71) 456.24																																																																																												
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	541.88 (95.94) 533.54 (18.11) 531.93	542.54 (120.95) 530.08 (21.92) 524.44	521.79 (104.98) 512.02 (19.74) 508.59																																																																																												
C <sub>max</sub> (ng/mL)	80.39 (21.71) 77.67 (27.64) 78.29	79.98 (29.71) 74.76 (33.09) 71.46	78.18 (22.12) 75.24 (28.63) 76.01																																																																																												
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (1/h)	0.15 (0.03)	0.14 (0.03)	0.15 (0.03)																																																																																												
T <sub>max</sub> * (hrs)	1.75*	1.75*	1.50*																																																																																												
T <sub>1/2</sub> (hrs)	9.63 (1.83) 9.60	10.18 (1.72) 10.07	10.01 (1.90) 9.98																																																																																												
Parameter	Treatment C vs. Treatment A Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>	Treatment C vs. Treatment B Ratio Point Estimate (90% CI) <sup>1</sup>																																																																																													
AUC <sub>0-1qc</sub>	0.95 (0.90, 1.00)	0.97 (0.92, 1.02)																																																																																													
AUC <sub>0-∞</sub>	0.96 (0.92, 1.00)	0.96 (0.92, 1.01)																																																																																													
C <sub>max</sub>	0.97 (0.90, 1.04)	1.01 (0.93, 1.08)																																																																																													
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	1.01 (0.95, 1.07)	1.04 (0.99, 1.10)																																																																																													

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОPIЯ  
ВІРНА

21. Safety results	A total of 16 TEAEs were experienced by 11 (27.5%) subjects who received 40 mg CS-866 + 12.5 mg HCT capsules (treatment A), 15 TEAEs were experienced by 10 (23.8%) subjects who received 40 mg CS-866 + 12.5 HCT tablets (treatment B), and 11 TEAEs were experienced by 8 (20.6%) subjects who received 40/12.5 market-image combination tablet (treatment C). No TEAE was judged to be severe in severity. The most common TEAEs were dizziness and headache. Only one subject was withdrawn from the study due to an adverse event (tachycardia), and no serious adverse event occurred.
22. Conclusion (summary)	<p>The total exposure and peak exposure of RNH-6270 were bioequivalent between the 40/12.5 mg CS-866/HCT market image tablet (treatment C), the 40 mg CS-866 + 12.5 mg HCT capsule US clinical supplies (treatment A) and the 40 mg CS-866 + 12.5 mg HCT tablet European clinical supply (treatment B).</p> <p>The total exposure and peak exposure to HCT were bioequivalent between the 40/12.5 mg CS-866/HCT market image tablet (treatment C), the 40 mg CS-866 + 12.5 mg HCT capsule US clinical supplies (treatment A) and the 40 mg CS-866 + 12.5 mg HCT tablet European clinical supply (treatment B).</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature) _____</p> <p>Dr. Kai Schumacher _____</p> <p>(full name)</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІДНА

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	ATTENTO® PLUS 40/10/12,5
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	CS-8663-A-U301  A randomized, double-blind, placebo-controlled factorial study evaluating the efficacy and safety of co-administration of olmesartan medoxomil plus amlodipine compared to monotherapy in patients with mild to severe hypertension.  Results of the open-label treatment period – week 8 to week 52.
6. Phase of clinical trial	Phase III
7. Period of clinical trial	02 May 2005 to 09 Jan 2007
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA (172 study sites)
9. Number of trial subjects	planned:1684 actual:1400 (completed)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Period III (open-label extension period): <ul style="list-style-type: none"> <li>To gain long-term efficacy and safety experience with the co-administration of OM + AML (plus the addition of HCT, if needed).</li> <li>To evaluate the number (%) of patients achieving BP control (defined as BP &lt; 140/90 mmHg, &lt; 130/80 in diabetic patients).</li> </ul>
11. Clinical trial design	A 52-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group factorial trial consisting of 3 periods as follows: <b>Washout – Period I</b> (approx. 2 weeks): Period I consisted of a single screening visit for patients not on antihypertensive medication and a washout period for patients on antihypertensive medication(s). To be eligible for randomization, all patients had to have a mean SeDBP $\geq 95$ mmHg and $\leq 120$ mmHg at the randomization visit 3. <b>Double-blind treatment – Period II</b> (day 1 to

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

	<p>week 8): Period II consisted of an 8-week treatment period. Patients who met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria were randomized equally to 1 of the 12 treatment arms as follows: Placebo; Olmesartan medoxomil (OM) 10 mg, OM 20 mg, OM 40 mg, Amlodipine besylate (AML) 5 mg, AML 10 mg, OM 10 mg + AML 5 mg, OM 20 mg + AML 5 mg, OM 10 mg + AML 10 mg, OM 20 mg + AML 10 mg, or OM 40 mg + AML 10 mg.</p> <p><b>Open label treatment – Period III (week 8 through week 52):</b> Period III consisted of a 44-week, open-label treatment period. After completing Period II, all patients were switched to the combination of OM 40 mg + AML 5 mg. Those patients whose BP was not adequately controlled were titrated to OM 40 mg + AML 10 mg. Patients whose BP was still not adequately controlled were offered HCT 12.5 mg and subsequently 25 mg as required to reach BP control.</p>
12. Main inclusion criteria	This study enrolled male and female subjects 18 years or older with hypertension (defined as mean sitting trough cuff blood pressure [BP] $\geq 140/100$ mmHg or mean sitting trough cuff BP $\geq 160/90$ mmHg). Newly diagnosed hypertensive subjects (naïve subjects) as well as subjects on antihypertensive therapy could be included in the study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olmesartan medoxomil (OM) 40 mg + amlodipine besylate (AML) 5 mg</li> </ul>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OM 40 mg + AML 10 mg</li> <li>• OM 40 mg + AML) 10 mg + hydrochlorothiazide (HCT) 12.5 mg</li> <li>• OM 40 mg + AML 10 mg + HCT 25 mg</li> </ul>
15. Concomitant therapy	Standard antihypertensive therapy was allowed at study start and discontinued during the washout period.
16. Criteria for evaluation efficacy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean SeDBP following 44 weeks of titration treatment from OM 40 + AML 5 mg to OM 40 mg + AML 10 mg and to OM 40 + AML 10 mg + HCT 12.5/25 mg, respectively.</li> <li>• Number (%) of patients achieving BP control (defined as BP &lt; 140/90 mmHg, &lt; 130/80 in diabetic patients).</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	Frequency, seriousness and severity of TEAEs

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКИНА А.В

КОПІЯ  
ВІРІВ



18. Statistical methods

Efficacy evaluations consisted of summary statistics presented for SeDBP and SeSBP by dosing regimen at each open-label visit. Summary statistics were also presented for the titration effect corresponding to changes in the dosing regimen for SeDBP and SeSBP. The titration effect was calculated as the BP value at the last visit on the new dosing regimen minus the BP value at the last visit of the previous dosing regimen. Additionally, the number and percentage of patients achieving BP treatment goal were summarized for each dosing regimen.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Baseline Characteristics	Patients Entering Period III (N = 1684)
Age (years) <sup>1</sup>	
N	1684
Mean (SD)	54.1 (10.98)
Age Group (n, %) <sup>2</sup>	
<65 years	1353 (80.3)
≥65 years and <75 years	277 (16.4)
≥75 years	54 (3.2)
Gender (n, %) <sup>2</sup>	
Male	927 (55.0)
Female	757 (45.0)
Ethnicity (n, %) <sup>2</sup>	
Hispanic or Latino	214 (12.7)
Not Hispanic or Latino	1468 (87.2)
Race (n, %) <sup>2</sup>	
Caucasian	1205 (71.6)
Black	413 (24.5)
Asian	33 (2.0)
American Indian/Alaskan Native	10 (0.6)
Native Hawaiian/Pacific Islander	1 (0.1)
Other	31 (1.8)
Weight (kg) <sup>1</sup>	
N	1683
Mean (SD)	95.1 (21.77)
Height (cm)	
N	1672
Mean (SD)	170.2 (10.40)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	
N	1671
Mean (SD)	33.4 (7.08)

20. Efficacy results


Table 7: Seated Diastolic Blood Pressure (mmHg) by Week and Dosing Regimen – All Patients Entering Period III

Week	OM40/ AML5	OM40/ AML10	OM40/ AML10/ HCTZ12.5	OM40/ AML10/ HCTZ25	Other <sup>d</sup>
Baseline <sup>a</sup>					
N	1683				
Mean ± SD	101.5 ± 4.97				
Week 10					
N	1640	11			3
Mean ± SD	86.0 ± 9.28	92.8 ± 8.07			75.3 ± 3.61
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	792 (48.3)	2 (18.2)			3 (100.0)
Week 12					
N	882	694	32		14
Mean ± SD	82.1 ± 7.69	87.0 ± 8.26	92.6 ± 7.88		82.5 ± 7.55
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	643 (72.9)	247 (35.6)	1 (3.1)		10 (71.4)
Week 18					
N	697	435	391	30	22
Mean ± SD	81.7 ± 7.68	83.7 ± 7.95	85.8 ± 8.67	85.0 ± 7.39	84.4 ± 7.59
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	526 (75.5)	247 (56.8)	145 (37.1)	7 (23.3)	13 (59.1)
Week 26					
N	564	391	308	232	31
Mean ± SD	80.9 ± 7.71	82.4 ± 7.61	83.6 ± 8.11	85.0 ± 8.09	85.0 ± 7.15
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	450 (79.8)	271 (69.3)	167 (54.2)	68 (29.3)	15 (48.4)
Week 34					
N	479	360	279	316	37
Mean ± SD	80.1 ± 7.62	81.7 ± 7.30	81.5 ± 7.65	83.7 ± 8.08	81.8 ± 8.12
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	412 (86.0)	268 (74.4)	192 (68.8)	131 (41.5)	23 (62.2)
Week 42					
N	431	335	258	355	47
Mean ± SD	79.2 ± 7.01	80.5 ± 7.67	80.1 ± 7.52	82.5 ± 8.42	80.9 ± 6.93
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	387 (89.8)	268 (80.0)	199 (77.1)	185 (52.1)	35 (74.5)
Week 52					
N	412	312	248	372	56
Mean ± SD	79.8 ± 7.51	81.3 ± 7.56	80.5 ± 8.49	82.7 ± 8.38	79.1 ± 9.64
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	355 (86.2)	244 (78.2)	171 (69.0)	180 (48.4)	40 (71.4)
Week 52/EOT					
N	525	378	287	419	63
Mean ± SD	81.0 ± 8.46	82.4 ± 8.14	81.0 ± 8.78	83.4 ± 8.72	79.4 ± 9.90
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	420 (80.0)	267 (70.6)	191 (66.6)	194 (46.3)	43 (68.3)
Week 54/Follow-up <sup>c</sup>					
N	398	303	242	365	51
Mean ± SD	82.6 ± 9.03	84.3 ± 9.17	85.0 ± 10.41	87.4 ± 9.85	84.5 ± 10.14
n (%) to BP goal <sup>b</sup>	263 (66.1)	172 (56.8)	108 (44.6)	103 (28.2)	31 (60.8)

• A total of 525 patients remained on OM 40 mg + AML 5 mg and had a mean SeDBP of 81.0 mmHg and a mean

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

	<p>SeSBP of 127 mmHg. 80.0% of these patients reached their BP goal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A total of 378 patients were on OM 40 mg + AML 10 mg and had a mean SeDPB of 82.4 mmHg and a mean SeSBP of 130.9 mmHg. 70.6% of these patients reached their BP goal.</li> <li>• A total of 287 patients were on OM 40 mg + AML 10 mg + HCT 12.5 mg and had a mean SeDBP of 130.7 mmHg. 66.6% of these patients reached their BP goal.</li> <li>• A total of 419 patients were on OM 40 mg + AML 10 mg + HCT 25 mg and had a mean SeDBP of 83.4 mmHg and a mean SeSBP of 136.8. 46.3% of these patients reached their BP goal.</li> </ul>
21. Safety results	<p>No new safety issues were identified during the course of this study with any of the combination therapies. During the open-label extension phase TEAEs were experienced by 622 (37.0%) patients on OM 40 mg + AML 5 mg, 455 (40,5%) patients on OM 40 mg + AML 10 mg, 312 (42.2%) patients on OM 40 mg + AML 10 mg + HCT 12.5 mg, and 248 (56.4%) patients on OM 40 mg + AML 10 mg + HCT 25 mg.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>From the mean baseline blood pressure of 163.6/101.5 mmHg, BP reductions were observed across all combination treatment regimens to week 52, with 66.7% of the study cohort achieving treatment goal. The mean BP for the total patient cohort at week 52 was 131.2/81.9 mmHg. At this time point, the lowest mean BP (127.6/81.0 mmHg) and the greatest percentage of patients reaching goal BP were in the group still receiving OM 40 mg + AML 5 mg, whose amlodipine dose had not been increased and who did not receive hydrochlorothiazide. The groups of patients who required titration of the AML dose or the addition of HCT were more severe hypertensive patients and/or were more resistant to antihypertensive effects of treatment.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature) Dr. Kai Schumacher _____ (full name)</p>

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

ПРЕДАТІВНАК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА

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

### Звіт про клінічне випробування 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	Вторинні: оцінка пропорційності доз КП CS-8635 при прийомі двома дозами; оцінка ФК характеристик ГХТ при прийомі в складі клінічного препарату порівняння I (Бенікар ГХТ ®) та клінічного препарату порівняння II (ГХТ) для оцінки безпеки та переносимості CS-8635, КП, при прийомі найвищою та найнижчою дозами (ВД та НД).																																
11. Дизайн клінічного випробування	Фази I, відкрите, в 4 періоди, перехресне дослідження.																																
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років. Учасниці були стерильними, після менопаузи чи користувались належними протизаплідними засобами.																																
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Прийом А, КП-ВД: CS-8635, 40 мг/10 мг/25 мг, перорально, один раз на добу.</p> <p>Прийом Б, КП-НД: CS-8635, 20 мг/5 мг/12,5 мг, перорально, один раз на добу.</p>																																
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Прийом В, препарат порівняння I, ВД: Бенікар ® ГХТ, 40/25 мг, Антакал ®, 10 мг, перорально, один раз на добу.</p> <p>Прийом Г, препарат порівняння I, НД: Бенікар ® ГХТ, 20/12,5 мг, Антакал ®, 5 мг, перорально, один раз на добу.</p> <p>Прийом Д, препарат порівняння II, ВД: Азор ® ГХТ, 40/10 мг, гідрохлортіазид, 25 мг.</p> <p>Прийом Е, препарат порівняння II, ВД: Азор ® ГХТ, 20/5 мг, гідрохлортіазид, 12,5 мг.</p>																																
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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Демографічні параметри</th> <th>Когорта I В цілому</th> <th>Когорта II В цілому</th> <th>В цілому</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать N (%)</td> <td>Чоловіча</td> <td>27 (75,0%)</td> <td>26 (72,2%)</td> <td>53 (73,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>9 (25,0%)</td> <td>10 (27,8%)</td> <td>19 (26,4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Етнічна приналежність N (%)</td> <td>Не латиноамериканці</td> <td>36 (100,0%)</td> <td>36 (100,0%)</td> <td>72 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Расова приналежність N (%)</td> <td>Чорношкірі</td> <td>1 (2,8%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>1 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Європейці</td> <td>35 (97,2%)</td> <td>36 (100,00%)</td> <td>71 (98,6%)</td> </tr> </tbody> </table>				Демографічні параметри		Когорта I В цілому	Когорта II В цілому	В цілому	Стать N (%)	Чоловіча	27 (75,0%)	26 (72,2%)	53 (73,6%)	Жіноча	9 (25,0%)	10 (27,8%)	19 (26,4%)	Етнічна приналежність N (%)	Не латиноамериканці	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)	Расова приналежність N (%)	Чорношкірі	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)		Європейці	35 (97,2%)	36 (100,00%)	71 (98,6%)
Демографічні параметри		Когорта I В цілому	Когорта II В цілому	В цілому																													
Стать N (%)	Чоловіча	27 (75,0%)	26 (72,2%)	53 (73,6%)																													
	Жіноча	9 (25,0%)	10 (27,8%)	19 (26,4%)																													
Етнічна приналежність N (%)	Не латиноамериканці	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)																													
	Расова приналежність N (%)	Чорношкірі	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)																												
	Європейці	35 (97,2%)	36 (100,00%)	71 (98,6%)																													

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

20. Результати ефективності	Вік (років)	Середній $\pm$ СВ	28,9 $\pm$ 6,62	28,6 $\pm$ 7,80	28,7 $\pm$ 7,19	
		Медіана (мін – макс)	27,0 (19 – 45)	28,5 (18 – 44)	27,5 (18 – 45)	
	Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ	175,4 $\pm$ 8,49	172,3 $\pm$ 9,44	173,8 $\pm$ 9,05	
		Медіана (мін – макс)	176,5 (157 – 194)	174,0 (151 – 191)	175,0 (151 – 194)	
	Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ	76,84 $\pm$ 11,431	74,60 $\pm$ 12,930	75,72 $\pm$ 12,169	
		Медіана (мін – макс)	78,20 (56,8 – 108,6)	76,95 (44,0 – 95,4)	77,75 (44,0 – 108,6)	
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ	24,944 $\pm$ 2,9188	24,955 $\pm$ 2,8389	24,949 $\pm$ 2,8588	
		Медіана (мін – макс)	25,045 (18,55 – 29,89)	25,260 (19,30 – 29,92)	25,090 (18,55 – 29,92)	
	<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 високою дозою та препарату порівняння – Когорта І</b>					
	Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів	
		Прийом А Досліджуваний	Прийом В ПП І	Прийом Д ПП ІІ	А/В	А/Д
	AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	1152	1133	1194	101,66 (96,83 – 106,73)	96,50 (91,83 – 101,40)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	1177	1159	1219	101,57 (96,86 – 106,51)	96,58 (92,02 – 101,37)	
C <sub>max</sub> (нг/мл)	183,6	178,1	177,9	103,11 (94,13 – 112,95)	103,25 (94,01 – 113,39)	
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі КП CS-8635 низькою дозою та препарату порівняння – Когорта 2</b>						
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів			Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів		
	Прийом А Досліджуваний	Прийом В ПП	Прийом Д ПП ІІ	Б/Г	Б/Е	
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	562,6	576,8	560,5	97,53 (93,53 – 101,69)	100,37 (96,30 – 104,61)	
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	584,8	597,4	580,5	97,89 (94,11 – 101,84)	100,75 (96,89 – 104,76)	
C <sub>max</sub> (нг/мл)	91,90	86,44	80,94	106,32 (97,33 – 116,14)	113,53 (104,03 – 123,91)	
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі препарату порівняння високою дозою, по 25 мг ГХТ, та препарату Бенікар ГХТ*, 40/25 мг – Когорта І</b>						
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (В/Д) та 90% ДІ (%)			
	Прийом В Досліджуваний	Прийом Д ПП				
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	1133	1194	94,92 (90,25 – 99,83)			
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	1159	1219	95,09 (90,52 – 99,89)			
C <sub>max</sub> (нг/мл)	178,1	177,9	100,13 (91,14 – 110,02)			
<b>Статистичне порівняння ФК параметрів ГХТ при прийомі препарату порівняння НИЗЬКОЮ дозою, по 12,5 мг ГХТ, та препарату Бенікар ГХТ*, 20/12,5 мг – Когорта 2</b>						
Параметри	Геометричне середнє найменших квадратів		Співвідношення геометричного середнього найменших квадратів (Г/Е) та 90% ДІ (%)			
	Прийом В Досліджуваний	Прийом Д ПП				
AUC <sub>last</sub> (нг*год./мл)	576,8	560,5	102,92 (98,78 – 107,22)			

	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	597,4	580,5	102,92 (99,02 – 106,97)
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	86,44	80,94	106,78 (97,88 – 116,50)
21. Результати оцінки безпеки	Випадки смерті та СНЯ в період дослідження були відсутні. В цілому, 59 учасників повідомили про 263 НЯ в період участі в дослідженні. З когорти 1 про 137 небажаних явищ повідомив 31 учасник, та, в цілому, 28 учасників з когорти 2. Небажаними явищами в період участі в дослідженні, про які повідомляли найчастіше, були головний біль (37,5%), запаморочення (33,3%), біль в горлі (20,8%), нудота (16,7%), кашель (15,3%) та закладеність носа (12,5%).			
22. Висновок (резюме)	<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)

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

\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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, АМЛ 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.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

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)	<b>Демографічні параметри</b>		<b>В цілому (N = 34)</b>		
	Стать	Чоловіча		36 (76,5%)	
	N (%)	Жіноча		8 (23,5%)	
	Етнічна приналежність	Лагіноамериканці		15 (44,1%)	
	N (%)	Не лагіноамериканці		19 (55,9%)	
	Расова приналежність	Американські індіанці / уродженці Аляски		2 (5,9%)	
	N (%)	Чорношкірі		21 (61,8%)	
		Європейці		12 (35,3%)	
	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 <sup>2</sup> )	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>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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 олімесартану, 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 олімесартану, 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® (олімесартану медоксоміл / гідрохлортіазид)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Норваск® (амлодипіну бесілат)
15. Супутня терапія	Відсутня

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

16. Критерії оцінки ефективності	Були розраховані значення наступних ФК параметрів олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду: $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC\%extr$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ та $CL/F$																																																																																									
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, 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, АМЛІ 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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 687 791 719">Параметри</th> <th colspan="2" data-bbox="796 687 1469 719">В цілому (n = 36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 725 791 757">Стать</td> <td colspan="2" data-bbox="796 725 1469 757">Чоловіча</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 757 791 788">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 757 1469 788">8 (22,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 788 791 819">Жіноча</td> <td colspan="2" data-bbox="796 788 1469 819">28 (77,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 819 791 851">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 819 1469 851">8 (22,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 851 791 882">Етнічна приналежність</td> <td colspan="2" data-bbox="796 851 1469 882">Латиноамериканці</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 882 791 913">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 882 1469 913">11 (30,61%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 913 791 945">Не латиноамериканці</td> <td colspan="2" data-bbox="796 913 1469 945">25 (69,4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 945 791 976">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 945 1469 976">25 (69,4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 976 791 1008">Расова приналежність</td> <td colspan="2" data-bbox="796 976 1469 1008">Американські індіанці / уродженці</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1008 791 1039">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1008 1469 1039">2 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1039 791 1070">Аляски</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1039 1469 1070">1 (2,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1070 791 1102">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1070 1469 1102">1 (2,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1102 791 1133">Азійці</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1102 1469 1133">26 (72,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1133 791 1164">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1133 1469 1164">26 (72,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1164 791 1196">Чорношкірі чи афроамериканці</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1164 1469 1196">7 (19,4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1196 791 1227">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1196 1469 1227">7 (19,4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1227 791 1258">Вік (років)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1227 1469 1258">Середній <math>\pm</math> СВ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1258 791 1290">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1258 1469 1290">30,5 <math>\pm</math> 7,66</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1290 791 1321">Медіана (мін. – макс.)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1290 1469 1321">30,5 (19 – 45)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1321 791 1352">Зріст (см)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1321 1469 1352">Середній <math>\pm</math> СВ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1352 791 1384">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1352 1469 1384">176,5 <math>\pm</math> 9,85</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1384 791 1415">Медіана (мін. – макс.)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1384 1469 1415">177,0 (156 – 193)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1415 791 1447">Маса тіла (кг)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1415 1469 1447">Середня <math>\pm</math> СВ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1447 791 1478">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1447 1469 1478">80,83 <math>\pm</math> 12,559</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1478 791 1509">Медіана (мін. – макс.)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1478 1469 1509">79,25 (53,6 – 107,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1509 791 1541">ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1509 1469 1541">Середній <math>\pm</math> СВ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1541 791 1572">N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1541 1469 1572">25,86 <math>\pm</math> 2,829</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1572 791 1603">Медіана (мін. – макс.)</td> <td colspan="2" data-bbox="796 1572 1469 1603">26,43 (19,4 – 31,0)</td> </tr> </tbody> </table>			Параметри	В цілому (n = 36)		Стать	Чоловіча		N (%)	8 (22,2%)		Жіноча	28 (77,8%)		N (%)	8 (22,2%)		Етнічна приналежність	Латиноамериканці		N (%)	11 (30,61%)		Не латиноамериканці	25 (69,4%)		N (%)	25 (69,4%)		Расова приналежність	Американські індіанці / уродженці		N (%)	2 (5,6%)		Аляски	1 (2,8%)		N (%)	1 (2,8%)		Азійці	26 (72,2%)		N (%)	26 (72,2%)		Чорношкірі чи афроамериканці	7 (19,4%)		N (%)	7 (19,4%)		Вік (років)	Середній $\pm$ СВ		N (%)	30,5 $\pm$ 7,66		Медіана (мін. – макс.)	30,5 (19 – 45)		Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ		N (%)	176,5 $\pm$ 9,85		Медіана (мін. – макс.)	177,0 (156 – 193)		Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ		N (%)	80,83 $\pm$ 12,559		Медіана (мін. – макс.)	79,25 (53,6 – 107,6)		ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ		N (%)	25,86 $\pm$ 2,829		Медіана (мін. – макс.)	26,43 (19,4 – 31,0)	
Параметри	В цілому (n = 36)																																																																																									
Стать	Чоловіча																																																																																									
N (%)	8 (22,2%)																																																																																									
Жіноча	28 (77,8%)																																																																																									
N (%)	8 (22,2%)																																																																																									
Етнічна приналежність	Латиноамериканці																																																																																									
N (%)	11 (30,61%)																																																																																									
Не латиноамериканці	25 (69,4%)																																																																																									
N (%)	25 (69,4%)																																																																																									
Расова приналежність	Американські індіанці / уродженці																																																																																									
N (%)	2 (5,6%)																																																																																									
Аляски	1 (2,8%)																																																																																									
N (%)	1 (2,8%)																																																																																									
Азійці	26 (72,2%)																																																																																									
N (%)	26 (72,2%)																																																																																									
Чорношкірі чи афроамериканці	7 (19,4%)																																																																																									
N (%)	7 (19,4%)																																																																																									
Вік (років)	Середній $\pm$ СВ																																																																																									
N (%)	30,5 $\pm$ 7,66																																																																																									
Медіана (мін. – макс.)	30,5 (19 – 45)																																																																																									
Зріст (см)	Середній $\pm$ СВ																																																																																									
N (%)	176,5 $\pm$ 9,85																																																																																									
Медіана (мін. – макс.)	177,0 (156 – 193)																																																																																									
Маса тіла (кг)	Середня $\pm$ СВ																																																																																									
N (%)	80,83 $\pm$ 12,559																																																																																									
Медіана (мін. – макс.)	79,25 (53,6 – 107,6)																																																																																									
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній $\pm$ СВ																																																																																									
N (%)	25,86 $\pm$ 2,829																																																																																									
Медіана (мін. – макс.)	26,43 (19,4 – 31,0)																																																																																									
20. Результати ефективності	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 1211 930 1274">Олмесартан</th> <th data-bbox="935 1211 1166 1274">Прийом А N = 34</th> <th data-bbox="1171 1211 1469 1274">Прийом Б N = 35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1274 930 1305"><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td data-bbox="935 1274 1166 1305"></td> <td data-bbox="1171 1274 1469 1305"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1305 930 1337">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1305 1166 1337">6134,4 <math>\pm</math> 1676,74</td> <td data-bbox="1171 1305 1469 1337">6399,5 <math>\pm</math> 1816,81</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1337 930 1368">Геометричне середнє (КВ%)</td> <td data-bbox="935 1337 1166 1368">5938,7 (25,8%)</td> <td data-bbox="1171 1337 1469 1368">6068,9 (38,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1368 930 1400"><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*год./мл)</td> <td data-bbox="935 1368 1166 1400"></td> <td data-bbox="1171 1368 1469 1400"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1400 930 1431">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1400 1166 1431">6249,8 <math>\pm</math> 1678,98</td> <td data-bbox="1171 1400 1469 1431">6501,9 <math>\pm</math> 1837,56</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1431 930 1462">Геометричне середнє (КВ%)</td> <td data-bbox="935 1431 1166 1462">6055,8 (25,5%)</td> <td data-bbox="1171 1431 1469 1462">6189,9 (35,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1462 930 1494"><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td data-bbox="935 1462 1166 1494"></td> <td data-bbox="1171 1462 1469 1494"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1494 930 1525">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1494 1166 1525">912,4 <math>\pm</math> 305,57</td> <td data-bbox="1171 1494 1469 1525">1016,3 <math>\pm</math> 317,94</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1525 930 1556">Геометричне середнє (КВ%)</td> <td data-bbox="935 1525 1166 1556">871,2 (30,7%)</td> <td data-bbox="1171 1525 1469 1556">957,4 (40,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1556 930 1588"><math>T_{max}</math> (год)</td> <td data-bbox="935 1556 1166 1588"></td> <td data-bbox="1171 1556 1469 1588"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1588 930 1619">Медіана (мін., макс.)</td> <td data-bbox="935 1588 1166 1619">1,983 (1,00, 4,00)</td> <td data-bbox="1171 1588 1469 1619">1,983 (1,00, 3,00)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1619 930 1650"><math>T_{1/2}</math> (год)</td> <td data-bbox="935 1619 1166 1650"></td> <td data-bbox="1171 1619 1469 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1650 930 1682">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1650 1166 1682">17,394 <math>\pm</math> 7,8206</td> <td data-bbox="1171 1650 1469 1682">16,257 <math>\pm</math> 8,6458</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1682 930 1713"><math>CL/F</math> (л/год.)</td> <td data-bbox="935 1682 1166 1713"></td> <td data-bbox="1171 1682 1469 1713"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1713 930 1744">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1713 1166 1744">6,804 <math>\pm</math> 1,6651</td> <td data-bbox="1171 1713 1469 1744">6,958 <math>\pm</math> 3,6439</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1744 930 1776">Амлодипін</td> <td data-bbox="935 1744 1166 1776">Прийом А N = 34</td> <td data-bbox="1171 1744 1469 1776">Прийом Б N = 35</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1776 930 1807"><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td data-bbox="935 1776 1166 1807"></td> <td data-bbox="1171 1776 1469 1807"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1807 930 1839">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1807 1166 1839">339,1 <math>\pm</math> 89,12</td> <td data-bbox="1171 1807 1469 1839">334,7 <math>\pm</math> 95,38</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1839 930 1870">Геометричне середнє (КВ%)</td> <td data-bbox="935 1839 1166 1870">327,7 (27,5%)</td> <td data-bbox="1171 1839 1469 1870">321,3 (30,1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1870 930 1901"><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*год./мл)</td> <td data-bbox="935 1870 1166 1901"></td> <td data-bbox="1171 1870 1469 1901"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1901 930 1933">Арифметичне середнє <math>\pm</math> СВ</td> <td data-bbox="935 1901 1166 1933">381,9 <math>\pm</math> 112,01</td> <td data-bbox="1171 1901 1469 1933">378,3 <math>\pm</math> 126,45</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1933 930 1964">Геометричне середнє (КВ%)</td> <td data-bbox="935 1933 1166 1964">365,8 (31,0%)</td> <td data-bbox="1171 1933 1469 1964">358,6 (34,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1964 930 1995"><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td data-bbox="935 1964 1166 1995"></td> <td data-bbox="1171 1964 1469 1995"></td> </tr> </tbody> </table>			Олмесартан	Прийом А N = 34	Прийом Б N = 35	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6134,4 $\pm$ 1676,74	6399,5 $\pm$ 1816,81	Геометричне середнє (КВ%)	5938,7 (25,8%)	6068,9 (38,3%)	$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6249,8 $\pm$ 1678,98	6501,9 $\pm$ 1837,56	Геометричне середнє (КВ%)	6055,8 (25,5%)	6189,9 (35,8%)	$C_{max}$ (нг/мл)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	912,4 $\pm$ 305,57	1016,3 $\pm$ 317,94	Геометричне середнє (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)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	17,394 $\pm$ 7,8206	16,257 $\pm$ 8,6458	$CL/F$ (л/год.)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6,804 $\pm$ 1,6651	6,958 $\pm$ 3,6439	Амлодипін	Прийом А N = 34	Прийом Б N = 35	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	339,1 $\pm$ 89,12	334,7 $\pm$ 95,38	Геометричне середнє (КВ%)	327,7 (27,5%)	321,3 (30,1%)	$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)			Арифметичне середнє $\pm$ СВ	381,9 $\pm$ 112,01	378,3 $\pm$ 126,45	Геометричне середнє (КВ%)	365,8 (31,0%)	358,6 (34,2%)	$C_{max}$ (нг/мл)																	
Олмесартан	Прийом А N = 34	Прийом Б N = 35																																																																																								
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6134,4 $\pm$ 1676,74	6399,5 $\pm$ 1816,81																																																																																								
Геометричне середнє (КВ%)	5938,7 (25,8%)	6068,9 (38,3%)																																																																																								
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6249,8 $\pm$ 1678,98	6501,9 $\pm$ 1837,56																																																																																								
Геометричне середнє (КВ%)	6055,8 (25,5%)	6189,9 (35,8%)																																																																																								
$C_{max}$ (нг/мл)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	912,4 $\pm$ 305,57	1016,3 $\pm$ 317,94																																																																																								
Геометричне середнє (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)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	17,394 $\pm$ 7,8206	16,257 $\pm$ 8,6458																																																																																								
$CL/F$ (л/год.)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6,804 $\pm$ 1,6651	6,958 $\pm$ 3,6439																																																																																								
Амлодипін	Прийом А N = 34	Прийом Б N = 35																																																																																								
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	339,1 $\pm$ 89,12	334,7 $\pm$ 95,38																																																																																								
Геометричне середнє (КВ%)	327,7 (27,5%)	321,3 (30,1%)																																																																																								
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)																																																																																										
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	381,9 $\pm$ 112,01	378,3 $\pm$ 126,45																																																																																								
Геометричне середнє (КВ%)	365,8 (31,0%)	358,6 (34,2%)																																																																																								
$C_{max}$ (нг/мл)																																																																																										

	Арифметичне середнє ± СВ	7,456 ± 1,9622	7,013 ± 2,0320
	Геометричне середнє (КВ%)	7,224 (25,7%)	6,747 (28,7%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
	Медіана (мін., макс.)	7,017 (5,98, 12,0)	7,000 (5,97, 12,0)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	45,18 ± 12,802	44,11 ± 12,909
	<b>CL/F (л/год.)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	28,63 ± 9,356	29,43 ± 10,022
	<b>Гідрохлортіазид</b>	<b>Прийом А</b>	<b>Прийом Б</b>
		<b>N = 34</b>	<b>N = 35</b>
	<b>AUC<sub>0-4h</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	1043,4 ± 224,90	1052,7 ± 231,13
	Геометричне середнє (КВ%)	1020,7 (21,6%)	1021,8 (27,4%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	1069,3 ± 224,78	1079,8 ± 229,12
	Геометричне середнє (КВ%)	1047,1 (21,0%)	1050,9 (25,8%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	161,51 ± 53,714	164,78 ± 57,837
	Геометричне середнє (КВ%)	153,90 (31,8%)	15534 (37,0%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
	Медіана (мін., макс.)	1,5000 (0,983, 4,00)	1,5000 (0,983, 4,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	10,800 ± 1,4435	10,866 ± 2,0647
	<b>CL/F (л/год.)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	24,38 ± 5,164	24,70 ± 8,513
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)</p> <p>Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>		

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКІД  
ВІРНИЙ

16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> та CL/F		
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.		
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> . До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>В цілому (n = 36)</b>
	Стать	Чоловіча	30 (83,3%)
	N (%)	Жіноча	6 (16,7%)
	Етнічна приналежність N (%)	Латиноамериканці	8 (22,2%)
		Не латиноамериканці	28 (77,8%)
	Расова приналежність N (%)	Азійці	1 (2,8%)
		Чорношкірі чи афроамериканці	27 (75,0%)
		Білі	8 (22,2%)
	Вік (років)	Середній ± СВ	31,1 ± 7,75
		Медіана (мін. – макс.)	30,5 (19 – 45)
Зріст (см)	Середній ± СВ	173,5 ± 8,47	
	Медіана (мін. – макс.)	173,5 (156 – 188)	
Маса тіла (кг)	Середня ± СВ	78,4 ± 12,578	
	Медіана (мін. – макс.)	76,5 (54,0 – 104,8)	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній ± СВ	26,03 ± 3,628	
	Медіана (мін. – макс.)	26,22 (19,0 – 31,9)	
20. Результати ефективності	<b>Олмесартан</b>	<b>Прийом А N = 33</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>
	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	6976,9 ± 1709,89	6776,1 ± 1503,54
	Геометричне середнє (КВ%)	6759,8 (26,8%)	6617,3 (22,5%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	7113,4 ± 1748,65	6879,1 ± 1506,23
	Геометричне середнє (КВ%)	6896,2 (26,3%)	6721,5 (22,3%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	1070,1 ± 304,01	1055,1 ± 306,40
	Геометричне середнє (КВ%)	1028,6 (29,6%)	1013,6 (29,6%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
	Медіана (мін., макс.)	1,9830 (0,983, 3,98)	2,000 (1,00, 4,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	15,835 ± 6,1931	15,560 ± 6,1679
	<b>CL/F (л/год.)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	6,001 ± 1,6977	6,093 ± 1,3700
	<b>Амлодипін</b>	<b>Прийом А N = 33</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>
	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	359,4 ± 127,09	364,7 ± 110,24
	Геометричне середнє (КВ%)	338,0 (37,0%)	347,2 (33,9%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	410,0 ± 170,89	416,0 ± 139,30
	Геометричне середнє (КВ%)	378,7 (42,0%)	392,1 (37,2%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
	Арифметичне середнє ± СВ	7,301 ± 2,0067	7,782 ± 2,4615
	Геометричне середнє (КВ%)	7,027 (29,1%)	7,426 (31,9%)
<b>T<sub>max</sub> (год)</b>			
Медіана (мін., макс.)	7,017 (5,98, 16,0)	7,983 (5,98, 12,0)	
<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>			
Арифметичне середнє ± СВ	44,36 ± 10,765	46,36 ± 11,213	

	<b>CL/F (л/год.)</b> Арифметичне середнє ± СВ	28,51 ± 11,213	27,23 ± 10,559
	<b>Гідрохлортіазид</b>	<b>Прийом А</b> N = 32	<b>Прийом Б</b> N = 33
	<b>AUC<sub>0-4h</sub> (нг*год./мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	1054,7 ± 202,82 1036,4 (19,1%)	1127,8 ± 251,41 1102,0 (21,9%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	1081,4 ± 202,63 1063,5 (18,7%)	1153,5 ± 249,21 1128,7 (21,3%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	158,46 ± 50,355 150,38 (34,9%)	162,92 ± 45,449 156,92 (28,3%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b> Медіана (мін., макс.)	1,742 (1,00, 8,97)	1,9830 (0,983, 4,03)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b> Арифметичне середнє ± СВ	11,151 ± 1,6693	10,839 ± 1,4503
	<b>CL/F (л/год.)</b> Арифметичне середнє ± СВ	23,90 ± 4,426	22,62 ± 4,718
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)	<p>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).</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>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>(П. І. Б.)</p>		

## Звіт про клінічне випробування 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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,	Бенікар ГХТ®, таблетки по 40/25 мг

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕВІРИТИ  
ВІРНИЙ



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

Амлодипін	Приєм А N = 33	Приєм Б N = 30
<b>AUC<sub>0-4h</sub> (нг*год./мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	359,5 ± 90,69	331,8 ± 90,92
Геометричне середнє (КВ%)	347,4 (28,1%)	319,4 (29,1%)
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	406,5 ± 114,61	373,1 ± 110,16
Геометричне середнє (КВ%)	389,7 (31,2%)	356,8 (31,7%)
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	7,117 ± 1,8022	6,797 ± 1,7252
Геометричне середнє (КВ%)	6,896 (26,4%)	6,601 (24,8%)
<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
Медіана (мін., макс.)	8,017 (5,98, 12,0)	7,509 (6,00, 16,0)
<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	43,57 ± 10,973	43,15 ± 8,853
<b>CL/F (л/год.)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	26,92 ± 9,289	29,39 ± 9,556
<b>Гідрохлортіазид</b>	<b>Приєм А N = 31</b>	<b>Приєм Б N = 31</b>
<b>AUC<sub>0-4h</sub> (нг*год./мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	1177,1 ± 234,22	1170,6 ± 229,05
Геометричне середнє (КВ%)	1152,0 (22,1%)	1147,0 (21,4%)
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	1202,8 ± 233,90	1195,2 ± 229,33
Геометричне середнє (КВ%)	1178,7 (21,3%)	1172,0 (21,0%)
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	186,48 ± 53,543	177,05 ± 40,209
Геометричне середнє (КВ%)	178,48 (31,9%)	172,14 (25,5%)
<b>T<sub>max</sub> (год)</b>		
Медіана (мін., макс.)	1,4830 (0,983, 3,00)	1,5000 (0,983, 3,00)
<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	10,843 ± 1,7363	10,457 ± 1,2373
<b>CL/F (л/год.)</b>		
Арифметичне середнє ± СВ	21,70 ± 5,130	21,81 ± 5,126
21. Результати оцінки безпеки	Одночасний пероральний прийом олмесартану медоксомілу, по 40 мг, амлодипіну 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>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>	

## Звіт про клінічне випробування 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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, кодований 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 НСТ®) (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,	Прийом Б: одна пероральна доза препарату Бенікар ГХТ®

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРУШИЙ

доза, спосіб застосування, сила дії	(олмесартану медоксоміл, 40 мг / гідрохлортіазид, 25 мг) плюс Антакал® (амлодипіну бесилат, 10 мг)				
15. Супутня терапія	Відсутня				
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , AUC%extr, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , Lambda Z, t <sub>1/2</sub> та CL/F				
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість та ступінь тяжкості НЯ в період дослідження, результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, ЕКГ обстеження за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів.				
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду. До моделі дисперсійного аналізу послідовність прийому, препарат та період були включені в якості фіксованих ефектів.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>		<b>Послідовність прийому</b>		
			<b>АБ (N = 16)</b>	<b>БА (N = 16)</b>	<b>В цілому (N = 32)</b>
	Стать N (%)	Чоловіча	12 (75,0%)	13 (81,3%)	25 (78,1%)
		Жіноча	4 (25,0%)	3 (18,8%)	7 (21,9%)
	Расова приналежність N (%)	Американські індіанці / уродженці Аляски	1 (6,3%)	2 (12,5%)	3 (9,4%)
		Азійці	1 (6,3%)	0	1 (3,1%)
		Чорношкірі чи афроамериканці	10 (62,5%)	11 (68,8%)	21 (65,6%)
		Білі	4 (25,0%)	5 (25,0%)	8 (25,0%)
Етнічна приналежність N (%)	Латиноамериканці	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)	
	Не латиноамериканці	9 (56,3%)	9 (56,3%)	18 (56,3%)	
Вік (років)	Середній ± СВ	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	<b>Олмесартан</b>		<b>Прийом А N = 30</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>	
	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год./мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		6710,5 ± 1777,29	6043,3 ± 1455,81	
	Геометричне середнє (КВ%)		6493,8 (26,4%)	5874,0 (24,8%)	
	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		6588,0 ± 1732,22	6092,5 ± 1483,37	
	Геометричне середнє (КВ%)		6384,0 (25,7%)	5919,1 (25,0%)	
	C <sub>max</sub> (нг/мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		1006,5 ± 337,39	899,1 ± 277,48	
	Геометричне середнє (КВ%)		957,4 (32,5%)	856,9 (32,9%)	
	T <sub>max</sub> (год)				
	Медіана (мін., макс.)		2,000 (1,00, 4,00)	1,992 (1,00, 4,00)	
	T <sub>1/2</sub> (год)				
	Арифметичне середнє ± СВ		21,022 ± 14,2767	21,874 ± 14,6826	
	CL/F (л/год.)				
	Арифметичне середнє ± СВ		6,456 ± 1,5728	6,961 ± 1,7548	
	<b>Амлодипін</b>		<b>Прийом А N = 33</b>	<b>Прийом Б N = 30</b>	
	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год./мл)				
	Арифметичне середнє ± СВ		325,6 ± 87,74	308,9 ± 79,03	
	Геометричне середнє (КВ%)		315,5 (25,6%)	300,1 (24,6%)	
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)					
Арифметичне середнє ± СВ		355,8 ± 102,19	338,3 ± 96,37		
Геометричне середнє (КВ%)		343,2 (27,4%)	326,4 (27,3%)		

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	7,035 ± 2,0205 6,779 (27,9%)	6,799 ± 1,5532 6,631 (23,0%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b> Медіана (мін., макс.)	8,009 (6,00, 12,00)	7,050 (4,00, 12,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b> Арифметичне середнє ± СВ	38,43 ± 6,728	38,41 ± 7,517
	<b>CL/F (л/год.)</b> Арифметичне середнє ± СВ	30,15 ± 7,863	31,70 ± 8,366
	<b>Гідрохлортіазид</b>	<b>Приєм А</b> N = 31	<b>Приєм Б</b> N = 31
	<b>AUC<sub>0-4h</sub> (нг*год/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	1171,6 ± 233,23 1148,9 (20,5%)	1188,4 ± 267,64 1160,9 (22,1%)
	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	1198,8 ± 236,04 1176,1 (20,2%)	1212,0 ± 267,40 1185,2 (21,6%)
	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> Арифметичне середнє ± СВ Геометричне середнє (КВ%)	179,96 ± 54,987 172,13 (31,1%)	178,9 ± 62,74 170,2 (31,8%)
	<b>T<sub>max</sub> (год)</b> Медіана (мін., макс.)	1,5000 (0,967, 4,00)	1,5000 (0,983, 3,00)
	<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b> Арифметичне середнє ± СВ	10,831 ± 1,3403	10,508 ± 1,3201
	<b>CL/F (л/год.)</b> Арифметичне середнє ± СВ	21,68 ± 4,474	21,55 ± 4,491
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>		

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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	CS8663-A-U111 Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження в паралельних групах для оцінки біодоступності олмесартану медоксомілу та амлодипіну бесилату, в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами активних речовин та препаратів Олеметек® (Olmotec®) та Антакал® (Antacal®) (амлодипін), при прийомі здоровими волонтерами.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 січня 2006 по 22 березня 2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 60 фактично: 58 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біодоступності олмесартану та амлодипіну при прийомі в формі комбінованого препарату з фіксованими дозами активних речовин, призначеного для комерційного використання, та в формі двох окремих, вже зареєстрованих препаратів. Біодоступність оцінювали при прийомі препаратів з різним вмістом активних речовин – олмесартану, по 10 мг, та амлодипіну по 5 мг; олмесартану, по 40 мг, та амлодипіну по 10 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, з одноразовим прийомом, рандомізоване, відкрите, в два періоди, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та жінки, віком 18–45 років (включно), що відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному критерію не включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прийом А: CS-8663, таблетки для перорального прийому (комбінований препарат з фіксованими дозами олмесартану медоксомілу, 10 мг та амлодипіну бесилату, 5 мг). Прийом В: CS-8663, таблетки для перорального прийому

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В. ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	(комбінований препарат з фіксованими дозами олмесартану медоксомілу, 40 мг та амлодипіну бесилату, 10 мг).																																																																																																																																																																																																												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Прийом Б: олмесартану медоксоміл, 10 мг (Олметек®) та амлодипіну бесилат, 5 мг (Антакал®).</p> <p>Прийом Г: олмесартану медоксоміл, 40 мг (Олметек®) та амлодипіну бесилат, 10 мг (Антакал®).</p>																																																																																																																																																																																																												
15. Супутня терапія	Відеутня																																																																																																																																																																																																												
16. Критерії оцінки ефективності	AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , kel, t <sub>1/2</sub>																																																																																																																																																																																																												
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, результати клінічних лабораторних аналізів, головні показники життєдіяльності організму, результати лікарського обстеження, та ЕКГ обстеження за 12 відведеннями.																																																																																																																																																																																																												
18. Статистичні методи	Значення 90% ДІ різниці найменших середніх квадратів були розраховані методом дисперсійного аналізу (ANOVA), який був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> олмесартану та амлодипіну для кожної з когорт.																																																																																																																																																																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Когорта 1</th> <th colspan="3">Когорта 2</th> <th rowspan="2">В цілому (N = 60)</th> </tr> <tr> <th>Чоловіки (N = 23)</th> <th>Жінки (N = 7)</th> <th>В цілому (N = 30)</th> <th>Чоловіки (N = 26)</th> <th>Жінки (N = 4)</th> <th>В цілому (N = 30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіча</td> <td></td> <td></td> <td>23 (76,7%)</td> <td></td> <td></td> <td>26 (86,7%)</td> <td>49 (81,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td></td> <td></td> <td>7 (23,3%)</td> <td></td> <td></td> <td>4 (13,3%)</td> <td>11 (18,3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Раса</td> <td>Чорношкірі</td> <td>15 (65,2%)</td> <td>2 (28,6%)</td> <td>17 (56,7%)</td> <td>19 (73,1%)</td> <td>3 (75,0%)</td> <td>22 (73,3%)</td> <td>39 (65,0%)</td> </tr> <tr> <td>Європейці</td> <td>4 (17,4%)</td> <td>2 (28,6%)</td> <td>6 (20,0%)</td> <td>4 (15,4%)</td> <td>0</td> <td>4 (13,3%)</td> <td>10 (16,7%)</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>4 (17,4%)</td> <td>3 (42,9%)</td> <td>7 (23,3%)</td> <td>2 (7,7%)</td> <td>0</td> <td>2 (6,7%)</td> <td>9 (15,0%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3,8%)</td> <td>1 (25,0%)</td> <td>2 (6,7%)</td> <td>2 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Вік (років)</td> <td>Середній СВ</td> <td>32,0</td> <td>32,6</td> <td>32,2</td> <td>30,7</td> <td>27,0</td> <td>30,2</td> <td>31,2</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>5,64</td> <td>8,38</td> <td>6,22</td> <td>7,67</td> <td>6,68</td> <td>7,55</td> <td>6,93</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>32</td> <td>35</td> <td>32</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>29</td> <td>29,5</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>23</td> <td>23</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Зріст (см)</td> <td>Середній СВ</td> <td>175,43</td> <td>162,57</td> <td>172,43</td> <td>177,00</td> <td>162,75</td> <td>175,1</td> <td>173,77</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>7,885</td> <td>4,791</td> <td>9,085</td> <td>7,054</td> <td>6,238</td> <td>8,438</td> <td>8,796</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>179</td> <td>163</td> <td>173</td> <td>178,5</td> <td>162</td> <td>176,5</td> <td>175</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>156</td> <td>154</td> <td>154</td> <td>165</td> <td>156</td> <td>156</td> <td>154</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Маса тіла (кг)</td> <td>Середній СВ</td> <td>79,18</td> <td>76,59</td> <td>78,57</td> <td>82,43</td> <td>65,98</td> <td>80,24</td> <td>79,41</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>11,832</td> <td>12,919</td> <td>11,915</td> <td>11,901</td> <td>11,337</td> <td>12,953</td> <td>12,368</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>79,4</td> <td>80,6</td> <td>79,5</td> <td>83,1</td> <td>66,35</td> <td>80</td> <td>79,5</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>59,5</td> <td>50,5</td> <td>50,5</td> <td>61</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>50,5</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>Середній СВ</td> <td>25,72</td> <td>28,96</td> <td>26,48</td> <td>26,27</td> <td>24,83</td> <td>26,08</td> <td>26,28</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>3,475</td> <td>3,674</td> <td>3,727</td> <td>3,373</td> <td>3,907</td> <td>3,411</td> <td>3,548</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>19,4</td> <td>21,4</td> <td>19,4</td> <td>19,8</td> <td>21,3</td> <td>19,8</td> <td>19,4</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>31,7</td> <td>31,7</td> <td>31,7</td> <td>31,5</td> <td>30,4</td> <td>31,5</td> <td>31,7</td> </tr> </tbody> </table>								Параметри		Когорта 1			Когорта 2			В цілому (N = 60)	Чоловіки (N = 23)	Жінки (N = 7)	В цілому (N = 30)	Чоловіки (N = 26)	Жінки (N = 4)	В цілому (N = 30)	Стать	Чоловіча			23 (76,7%)			26 (86,7%)	49 (81,7%)	Жіноча			7 (23,3%)			4 (13,3%)	11 (18,3%)	Раса	Чорношкірі	15 (65,2%)	2 (28,6%)	17 (56,7%)	19 (73,1%)	3 (75,0%)	22 (73,3%)	39 (65,0%)	Європейці	4 (17,4%)	2 (28,6%)	6 (20,0%)	4 (15,4%)	0	4 (13,3%)	10 (16,7%)	Латиноамериканці	4 (17,4%)	3 (42,9%)	7 (23,3%)	2 (7,7%)	0	2 (6,7%)	9 (15,0%)	Інші	0	0	0	1 (3,8%)	1 (25,0%)	2 (6,7%)	2 (3,3%)	Вік (років)	Середній СВ	32,0	32,6	32,2	30,7	27,0	30,2	31,2	Медіана	5,64	8,38	6,22	7,67	6,68	7,55	6,93	Мін.	32	35	32	29	28	29	29,5	Макс.	23	23	23	21	19	19	19	Зріст (см)	Середній СВ	175,43	162,57	172,43	177,00	162,75	175,1	173,77	Медіана	7,885	4,791	9,085	7,054	6,238	8,438	8,796	Мін.	179	163	173	178,5	162	176,5	175	Макс.	156	154	154	165	156	156	154	Маса тіла (кг)	Середній СВ	79,18	76,59	78,57	82,43	65,98	80,24	79,41	Медіана	11,832	12,919	11,915	11,901	11,337	12,953	12,368	Мін.	79,4	80,6	79,5	83,1	66,35	80	79,5	Макс.	59,5	50,5	50,5	61	52	52	50,5	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній СВ	25,72	28,96	26,48	26,27	24,83	26,08	26,28	Медіана	3,475	3,674	3,727	3,373	3,907	3,411	3,548	Мін.	19,4	21,4	19,4	19,8	21,3	19,8	19,4	Макс.	31,7	31,7	31,7	31,5	30,4	31,5	31,7
Параметри		Когорта 1			Когорта 2			В цілому (N = 60)																																																																																																																																																																																																					
		Чоловіки (N = 23)	Жінки (N = 7)	В цілому (N = 30)	Чоловіки (N = 26)	Жінки (N = 4)	В цілому (N = 30)																																																																																																																																																																																																						
Стать	Чоловіча			23 (76,7%)			26 (86,7%)	49 (81,7%)																																																																																																																																																																																																					
	Жіноча			7 (23,3%)			4 (13,3%)	11 (18,3%)																																																																																																																																																																																																					
Раса	Чорношкірі	15 (65,2%)	2 (28,6%)	17 (56,7%)	19 (73,1%)	3 (75,0%)	22 (73,3%)	39 (65,0%)																																																																																																																																																																																																					
	Європейці	4 (17,4%)	2 (28,6%)	6 (20,0%)	4 (15,4%)	0	4 (13,3%)	10 (16,7%)																																																																																																																																																																																																					
	Латиноамериканці	4 (17,4%)	3 (42,9%)	7 (23,3%)	2 (7,7%)	0	2 (6,7%)	9 (15,0%)																																																																																																																																																																																																					
	Інші	0	0	0	1 (3,8%)	1 (25,0%)	2 (6,7%)	2 (3,3%)																																																																																																																																																																																																					
Вік (років)	Середній СВ	32,0	32,6	32,2	30,7	27,0	30,2	31,2																																																																																																																																																																																																					
	Медіана	5,64	8,38	6,22	7,67	6,68	7,55	6,93																																																																																																																																																																																																					
	Мін.	32	35	32	29	28	29	29,5																																																																																																																																																																																																					
	Макс.	23	23	23	21	19	19	19																																																																																																																																																																																																					
Зріст (см)	Середній СВ	175,43	162,57	172,43	177,00	162,75	175,1	173,77																																																																																																																																																																																																					
	Медіана	7,885	4,791	9,085	7,054	6,238	8,438	8,796																																																																																																																																																																																																					
	Мін.	179	163	173	178,5	162	176,5	175																																																																																																																																																																																																					
	Макс.	156	154	154	165	156	156	154																																																																																																																																																																																																					
Маса тіла (кг)	Середній СВ	79,18	76,59	78,57	82,43	65,98	80,24	79,41																																																																																																																																																																																																					
	Медіана	11,832	12,919	11,915	11,901	11,337	12,953	12,368																																																																																																																																																																																																					
	Мін.	79,4	80,6	79,5	83,1	66,35	80	79,5																																																																																																																																																																																																					
	Макс.	59,5	50,5	50,5	61	52	52	50,5																																																																																																																																																																																																					
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середній СВ	25,72	28,96	26,48	26,27	24,83	26,08	26,28																																																																																																																																																																																																					
	Медіана	3,475	3,674	3,727	3,373	3,907	3,411	3,548																																																																																																																																																																																																					
	Мін.	19,4	21,4	19,4	19,8	21,3	19,8	19,4																																																																																																																																																																																																					
	Макс.	31,7	31,7	31,7	31,5	30,4	31,5	31,7																																																																																																																																																																																																					
20. Результати ефективності	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Олмесартан</th> <th colspan="2">Когорта 1</th> </tr> <tr> <th>Прийом А (n = 30)</th> <th>Прийом Б (n = 30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Арифметичне середнє ± СВ</td> <td>1871,5 ± 407,38</td> <td>1738,6 ± 391,02</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ%)</td> <td>1824,7 (23,9%)</td> <td>1696,3 (23,0%)</td> </tr> <tr> <td><b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Арифметичне середнє ± СВ</td> <td>1901,9 ± 403,11</td> <td>1778,3 ± 403,09</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ%)</td> <td>1857,1 (23,1%)</td> <td>1734,5 (23,2%)</td> </tr> <tr> <td><b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Арифметичне середнє ± СВ</td> <td>0,9827 ± 0,01704</td> <td>0,9835 ± 0,00916</td> </tr> <tr> <td><b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Арифметичне середнє ± СВ</td> <td>347,5 ± 80,00</td> <td>306,0 ± 80,55</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ%)</td> <td>338,0 (24,8%)</td> <td>295,7 (27,3%)</td> </tr> <tr> <td><b>T<sub>max</sub> (год)</b></td> <td>1,559 (1,00, 4,02)</td> <td>2,000 (1,00, 4,02)</td> </tr> </tbody> </table>		Олмесартан	Когорта 1		Прийом А (n = 30)	Прийом Б (n = 30)	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>			Арифметичне середнє ± СВ	1871,5 ± 407,38	1738,6 ± 391,02	Геометричне середнє (КВ%)	1824,7 (23,9%)	1696,3 (23,0%)	<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>			Арифметичне середнє ± СВ	1901,9 ± 403,11	1778,3 ± 403,09	Геометричне середнє (КВ%)	1857,1 (23,1%)	1734,5 (23,2%)	<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></b>			Арифметичне середнє ± СВ	0,9827 ± 0,01704	0,9835 ± 0,00916	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>			Арифметичне середнє ± СВ	347,5 ± 80,00	306,0 ± 80,55	Геометричне середнє (КВ%)	338,0 (24,8%)	295,7 (27,3%)	<b>T<sub>max</sub> (год)</b>	1,559 (1,00, 4,02)	2,000 (1,00, 4,02)																																																																																																																																																																		
Олмесартан	Когорта 1																																																																																																																																																																																																												
	Прийом А (n = 30)	Прийом Б (n = 30)																																																																																																																																																																																																											
<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год./мл)</b>																																																																																																																																																																																																													
Арифметичне середнє ± СВ	1871,5 ± 407,38	1738,6 ± 391,02																																																																																																																																																																																																											
Геометричне середнє (КВ%)	1824,7 (23,9%)	1696,3 (23,0%)																																																																																																																																																																																																											
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)</b>																																																																																																																																																																																																													
Арифметичне середнє ± СВ	1901,9 ± 403,11	1778,3 ± 403,09																																																																																																																																																																																																											
Геометричне середнє (КВ%)	1857,1 (23,1%)	1734,5 (23,2%)																																																																																																																																																																																																											
<b>AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></b>																																																																																																																																																																																																													
Арифметичне середнє ± СВ	0,9827 ± 0,01704	0,9835 ± 0,00916																																																																																																																																																																																																											
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>																																																																																																																																																																																																													
Арифметичне середнє ± СВ	347,5 ± 80,00	306,0 ± 80,55																																																																																																																																																																																																											
Геометричне середнє (КВ%)	338,0 (24,8%)	295,7 (27,3%)																																																																																																																																																																																																											
<b>T<sub>max</sub> (год)</b>	1,559 (1,00, 4,02)	2,000 (1,00, 4,02)																																																																																																																																																																																																											

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

Медіана (мін., макс.)		
$T_{1/2}$ (год)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	14,328 $\pm$ 7,5439	13,639 $\pm$ 5,6033
<b>Олмесартан</b>	<b>Когорта 2</b>	
	<b>Приєм В (n = 29)</b>	<b>Приєм Г (n = 29)</b>
$AUC_{0-4h}$ (нг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	5994,9 $\pm$ 1782,10	5383,2 $\pm$ 1297,31
Геометричне середнє (КВ%)	5760,8 (29,2%)	5223,1 (26,0%)
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6168,7 $\pm$ 1789,50	5491,5 $\pm$ 1327,74
Геометричне середнє (КВ%)	5942,1 (28,2%)	5325,7 (26,3%)
$AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}$		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	0,9849 $\pm$ 0,01552	0,9809 $\pm$ 0,01646
$C_{max}$ (нг/мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	938,5 $\pm$ 240,44	859,1 $\pm$ 182,23
Геометричне середнє (КВ%)	907,3 (27,7%)	839,3 (22,7%)
$T_{max}$ (год)		
Медіана (мін., макс.)	2,000 (1,00, 4,02)	1,517 (1,00, 3,10)
$T_{1/2}$ (год)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	15,630 $\pm$ 7,0027	17,273 $\pm$ 8,1291
<b>Амлодипін</b>	<b>Когорта 1</b>	
	<b>Приєм А (n = 30)</b>	<b>Приєм Б (n = 30)</b>
$AUC_{0-4h}$ (пг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	152301,85 $\pm$ 42443,62	149952,8 $\pm$ 43336,46
Геометричне середнє (КВ%)	146500,5 (29,3%)	144154,0 (29,3%)
$AUC_{0-inf}$ (пг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	168328,2,8 $\pm$ 54018,97	165875,9 $\pm$ 56421,90
Геометричне середнє (КВ%)	160308,7 (32,8%)	157724,4 (32,8%)
$AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}$		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	0,9150 $\pm$ 0,04480	0,9150 $\pm$ 0,04209
$C_{max}$ (пг/мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	3168,7 $\pm$ 806,56	3188,0 $\pm$ 764,42
Геометричне середнє (КВ%)	3074,2 (25,3%)	3104,8 (23,5%)
$T_{max}$ (год)		
Медіана (мін., макс.)	8,017 (6,00, 12,1)	8,000 (6,00, 12,0)
$T_{1/2}$ (год)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	40,74 $\pm$ 9,692	40,46 $\pm$ 9,168
<b>Амлодипін</b>	<b>Когорта 2</b>	
	<b>Приєм В (n = 29)</b>	<b>Приєм Г (n = 29)</b>
$AUC_{0-4h}$ (пг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	318909,8 $\pm$ 79462,6	309796,6 $\pm$ 69009,20
Геометричне середнє (КВ%)	309233,5 (26,1%)	301708,0 (24,5%)
$AUC_{0-inf}$ (пг*год./мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	350212,2 $\pm$ 91655,26	341976,5 $\pm$ 84607,54
Геометричне середнє (КВ%)	338307,8 (27,8%)	331203,5 (27,0%)
$AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}$		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	0,9147 $\pm$ 0,03393	0,9117 $\pm$ 0,03650
$C_{max}$ (пг/мл)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	6824,1 $\pm$ 1546,74	6238,3 $\pm$ 1391,8
Геометричне середнє (КВ%)	6643,1 (24,6%)	6084,9 (23,3%)
$T_{max}$ (год)		
Медіана (мін., макс.)	6,100 (6,00, 12,0)	7,983 (5,98, 12,0)
$T_{1/2}$ (год)		
Арифметичне середнє $\pm$ СВ	40,24 $\pm$ 7,534	40,79 $\pm$ 7,114
21. Результати оцінки	Серйозні чи тяжкі НЯ в період дослідження були відсутні. Більшість	

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



безпеки	НЯ в період дослідження були низького ступеня тяжкості, жодне з НЯ в період дослідження середнього ступеня тяжкості не мало причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними препаратами. Один учасник був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ (опухання нижньої щелепи зліва / паротит) та помірної еозинофілії: ці НЯ в період дослідження були класифіковані як такі, що не мають причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними препаратами. Жодне НЯ в період дослідження не було класифіковане як таке, що має безсумнівний чи ймовірний зв'язок з досліджуваними препаратами.
22. Висновок (резюме)	<p>Препарат CS-8663, таблетки для перорального прийому, нижчою дозою (комбінований препарат з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу, по 10 мг, та амлодипіну бесилату, по 5 мг) є біоеквівалентним одночасно застосовуваним препаратом Олметек®, 10 мг, та Антакал®, 5 мг, при прийомі натще.</p> <p>Препарат CS-8663, таблетки для перорального прийому, вищою дозою (комбінований препарат з фіксованою дозою олмесартану медоксомілу, по 40 мг, та амлодипіну бесилату, по 10 мг) є біоеквівалентним одночасно застосовуваним препаратом Олметек®, 40 мг, та Антакал®, 10 мг, при прийомі натще.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>

ПРЕТСТІ НІК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

## Звіт про клінічне випробування 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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, в таблетках, та гідрохлортіазиду (ГХТ), в капсулах чи таблетках, при пероральному прийомі, та комбінованого препарату, призначеного для комерційного використання, в формі таблеток, CS-866 / ГХТ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне порівняльне дослідження при прийомі однією дозою препарату CS-866 (20 мг) в комбінації з ГХТ (12,5 мг), здоровими волонтерами чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	Учасниками дослідження були здорові волонтери, чоловіки та жінки (не в період вагітності), віком 18–45 років (включно), що користувались належними протизаплідними засобами (стосується виключно жінок), з масою тіла та зростом, відповідними прийнятному діапазону, не застосовували тютюн протягом 12 попередніх місяців, для яких були отримані негативні результати проб сечі на наркотичні речовини/алкоголь, та які підписали документ про поінформовану згоду.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	20 мг CS-866 / 12,5 мг, ГХТ, таблетки, призначені для комерційного 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 <sub>0-inf</sub> , AUC <sub>0-lqc</sub> , C <sub>max</sub> , k <sub>el</sub> та t <sub>1/2</sub> 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 <sub>0-lqc</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> 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 УСІ УЧАСНИКИ																																																
	<table border="1"> <tr> <td>В ЦІЛОМУ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>N (%)</td> <td>33 (100%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТЬ, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЧОЛОВІЧА</td> <td>17 (52%)</td> </tr> <tr> <td>  ЖІНОЧА</td> <td>16 (48%)</td> </tr> <tr> <td>РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЄВРОПЕЙЦІ</td> <td>12 (36%)</td> </tr> <tr> <td>  ЧОРНОШКІРІ</td> <td>14 (42%)</td> </tr> <tr> <td>  АЗІЙЦІ</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>  ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>  ІНШІ</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТУРА, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ДРІБНА</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНЯ</td> <td>26 (79%)</td> </tr> <tr> <td>  ВЕЛИКА</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>ВІК (років)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>26,5 (7,87)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>18,0 – 44,0</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ (дюймів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>66,0 (4,07)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>59,0 – 73,0</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА (фунтів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>156,1 (25,96)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>114,0 – 212,0</td> </tr> </table>	В ЦІЛОМУ		N (%)	33 (100%)	СТАТЬ, N (%)		ЧОЛОВІЧА	17 (52%)	ЖІНОЧА	16 (48%)	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)		ЄВРОПЕЙЦІ	12 (36%)	ЧОРНОШКІРІ	14 (42%)	АЗІЙЦІ	1 (3%)	ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (15%)	ІНШІ	1 (3%)	СТАТУРА, N (%)		ДРІБНА	2 (6)	СЕРЕДНЯ	26 (79%)	ВЕЛИКА	5 (15%)	ВІК (років)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	26,5 (7,87)	ДІАПАЗОН	18,0 – 44,0	ЗРІСТ (дюймів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	66,0 (4,07)	ДІАПАЗОН	59,0 – 73,0	МАСА ТІЛА (фунтів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	156,1 (25,96)	ДІАПАЗОН	114,0 – 212,0
В ЦІЛОМУ																																																	
N (%)	33 (100%)																																																
СТАТЬ, N (%)																																																	
ЧОЛОВІЧА	17 (52%)																																																
ЖІНОЧА	16 (48%)																																																
РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)																																																	
ЄВРОПЕЙЦІ	12 (36%)																																																
ЧОРНОШКІРІ	14 (42%)																																																
АЗІЙЦІ	1 (3%)																																																
ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	5 (15%)																																																
ІНШІ	1 (3%)																																																
СТАТУРА, N (%)																																																	
ДРІБНА	2 (6)																																																
СЕРЕДНЯ	26 (79%)																																																
ВЕЛИКА	5 (15%)																																																
ВІК (років)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	26,5 (7,87)																																																
ДІАПАЗОН	18,0 – 44,0																																																
ЗРІСТ (дюймів)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	66,0 (4,07)																																																
ДІАПАЗОН	59,0 – 73,0																																																
МАСА ТІЛА (фунтів)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	156,1 (25,96)																																																
ДІАПАЗОН	114,0 – 212,0																																																
20. Результати ефективності	Комбінований препарат CS-866/ГХТ, в таблетках, призначений для комерційного використання (препарат В) та досліджуваний препарат CS-866, в таблетках, в комбінації з зареєстрованим препаратом ГХТ в капсулах (препарат А, США) чи таблетках (препарат Б, Європа) є біоеквівалентними. Точкові оцінки коефіцієнтів RNH-6270 становили 1,04, 1,04 та 1,08 для AUC <sub>0-lqc</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> та C <sub>max</sub> , відповідно, при прийомі препаратів В та А. Значення 90% ДІ для усіх трьох коефіцієнтів відповідали границям стандартного діапазону біоеквівалентності. Так само, точкові оцінки коефіцієнтів RNH-6270 становили 1,07, 1,07																																																

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	<p>та 1,08 для <math>AUC_{0-lqс}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>, відповідно, при прийомі препаратів В та БА. Значення 90% ДІ для усіх трьох коефіцієнтів відповідали границям стандартного діапазону біоеквівалентності.</p> <p>Біоеквівалентність була підтверджена також і для ГХТ, точкові оцінки коефіцієнтів та 90% ДІ коефіцієнтів при прийомі усіх препаратів були подібними для значень, розрахованих для метаболіту RNH-6270.</p>
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 <math>AUC_{0-lqс}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math> метаболіту RNH-6270 та ГХТ відповідали границям стандартного діапазону біоеквівалентності (080–1,25).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис) Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)</p> <p>_____</p> <p>(П. І. Б.)</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРУШИЙ

## Звіт про клінічне випробування 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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	866-138 Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності 40 мг CS-866, в таблетках, плюс 12,5 мг гідрохлортіазиду, в капсулах чи таблетках, та 40/12,5 мг CS-866/гідрохлортіазид, в формі комбінованих таблеток, з включенням здорових дорослих волонтерів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 грудня 2002 по 07 січня 2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 42 фактично: 38 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препарату, призначеного для комерційного використання, комбінації CS-866 - гідрохлортіазиду в одній таблетці (досліджуваний препарат В) та препарату CS-866, призначеного для клінічних досліджень (олмесартану медоксоміл), в таблетках + гідрохлортіазид, в капсулах (препарат порівняння А) та препарату CS-866, призначеного для клінічних досліджень (олмесартану медоксоміл), в таблетках + гідрохлортіазид, в таблетках (препарат порівняння Б)
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, в три періоди, перехресне порівняльне дослідження з одноразовим пероральним прийомом препарату CS-866 (40 мг) в комбінації з ГХТ (12,5 мг) здоровими волонтерами чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	Учасниками дослідження були здорові волонтери, чоловіки та жінки (не в період вагітності), віком 19–45 років (включно), що користувались належними протизаплідними засобами (стосується виключно жінок), з масою тіла та зростом, відповідними прийнятному діапазону, не застосовували тютюн протягом 12 попередніх місяців, для яких були отримані негативні результати проб сечі на наркотичні

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	речовини / алкоголь, та які підписали документ про поінформовану згоду.																																																
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат В: 40/12,5 мг CS-866/ГХТ, комбіновані таблетки, призначені для комерційного використання, для перорального одноразового прийому.																																																
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат А: 40 мг CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в капсулах, для перорального одноразового прийому. Препарат Б: CS-866, досліджуваний препарат в таблетках + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, для перорального одноразового прийому.																																																
15. Супутня терапія	Відсутня																																																
16. Критерії оцінки ефективності	$AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-lqc}$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $k_{el}$ та $t_{1/2}$ RNH-6270 (активний метаболіт CS-866).																																																
17. Критерії оцінки безпеки	Результати лікарського обстеження, оцінки головних показників життєдіяльності організму, клінічно значущі небажані явища, результати біохімічного аналізу сироватки крові.																																																
18. Статистичні методи	Логарифмічно трансформовані значення $AUC_{0-lqc}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ були проаналізовані методами дисперсійного аналізу (ANOVA). За результатами аналізу 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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">УСІ УЧАСНИКИ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>В ЦІЛОМУ N (%)</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТЬ, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЧОЛОВІЧА</td> <td>27 (64%)</td> </tr> <tr> <td>  ЖІНОЧА</td> <td>15 (36%)</td> </tr> <tr> <td>РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ЄВРОПЕЙЦІ</td> <td>32 (76%)</td> </tr> <tr> <td>  ЧОРНОШКІРІ</td> <td>3 (7%)</td> </tr> <tr> <td>  АЗІЙЦІ</td> <td>2 (5%)</td> </tr> <tr> <td>  ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ</td> <td>3 (7%)</td> </tr> <tr> <td>  ІНШІ</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td>СТАТУРА, N (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ДРІБНА</td> <td>4 (19%)</td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНЯ</td> <td>30 (71%)</td> </tr> <tr> <td>  ВЕЛИКА</td> <td>8 (19%)</td> </tr> <tr> <td>ВІК (років)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>28,4 (7,50)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>19,0 – 44,0</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ (дюймів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>69,1 (4,17)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>60,0 – 76,0</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА (фунтів)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  СЕРЕДНІЙ (СВ)</td> <td>164,1 (25,87)</td> </tr> <tr> <td>  ДІАПАЗОН</td> <td>114,0 – 218,0</td> </tr> </tbody> </table>	УСІ УЧАСНИКИ		В ЦІЛОМУ N (%)	42 (100%)	СТАТЬ, N (%)		ЧОЛОВІЧА	27 (64%)	ЖІНОЧА	15 (36%)	РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)		ЄВРОПЕЙЦІ	32 (76%)	ЧОРНОШКІРІ	3 (7%)	АЗІЙЦІ	2 (5%)	ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	3 (7%)	ІНШІ	2 (6%)	СТАТУРА, N (%)		ДРІБНА	4 (19%)	СЕРЕДНЯ	30 (71%)	ВЕЛИКА	8 (19%)	ВІК (років)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	28,4 (7,50)	ДІАПАЗОН	19,0 – 44,0	ЗРІСТ (дюймів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	69,1 (4,17)	ДІАПАЗОН	60,0 – 76,0	МАСА ТІЛА (фунтів)		СЕРЕДНІЙ (СВ)	164,1 (25,87)	ДІАПАЗОН	114,0 – 218,0
УСІ УЧАСНИКИ																																																	
В ЦІЛОМУ N (%)	42 (100%)																																																
СТАТЬ, N (%)																																																	
ЧОЛОВІЧА	27 (64%)																																																
ЖІНОЧА	15 (36%)																																																
РАСОВА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ N (%)																																																	
ЄВРОПЕЙЦІ	32 (76%)																																																
ЧОРНОШКІРІ	3 (7%)																																																
АЗІЙЦІ	2 (5%)																																																
ЛАТИНОАМЕРИКАНЦІ	3 (7%)																																																
ІНШІ	2 (6%)																																																
СТАТУРА, N (%)																																																	
ДРІБНА	4 (19%)																																																
СЕРЕДНЯ	30 (71%)																																																
ВЕЛИКА	8 (19%)																																																
ВІК (років)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	28,4 (7,50)																																																
ДІАПАЗОН	19,0 – 44,0																																																
ЗРІСТ (дюймів)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	69,1 (4,17)																																																
ДІАПАЗОН	60,0 – 76,0																																																
МАСА ТІЛА (фунтів)																																																	
СЕРЕДНІЙ (СВ)	164,1 (25,87)																																																
ДІАПАЗОН	114,0 – 218,0																																																

ПРЕДСТАВНИК ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В. ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

## 20. Результати ефективності

<b>ФК параметри RNH-6270</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Препарат А (n = 40) Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>	<b>Препарат Б (n = 40)<sup>1</sup> Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>	<b>Препарат В (n = 40)<sup>1</sup> Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>
AUC <sub>0-lqc</sub> (нг*год./мл)	6632,70 (1704,33) 6406,51 (28,04) 6628,59	6601,34 (2056,43) 6312,44 (30,75) 6311,93	6362,25 (1525,58) 6188,20 (24,21) 6137,50
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	6758,62 (1698,51) 6539,03 (27,22) 6694,36	6742,66 (2090,74) 6445,73 (30,99) 6609,46	6569,04 (1587,33) 6384,67 (24,62) 6342,09
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1048,08 (289,24) 1010,07 (28,89) 989,36	1050,03 (331,47) 1006,05 (29,67) 977,20	1070,66 (269,76) 1038,95 (25,12) 985,31
C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-inf</sub> (л/год.)	0,16 (0,03)	0,16 (0,03)	0,17 (0,03)
T <sub>max</sub> (год.)	2,00*	2,00*	1,50*
t <sub>1/2</sub> (год.)	19,31 (15,97) 13,44	19,03 (13,39) 13,87	21,44 (21,02) 14,30
<b>Аналіз ФК параметрів RNH-6270 для оцінки біоеквівалентності</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Препарат В в порівнянні з препаратом А точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ)<sup>1</sup></b>	<b>Препарат В в порівнянні з препаратом Б точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ)<sup>1</sup></b>	
AUC <sub>0-lqc</sub>	0,97 (0,90 – 1,04)	0,97 (0,91 – 1,05)	
AUC <sub>0-inf</sub>	0,98 (0,91 – 1,05)	0,99 (0,92 – 1,06)	
C <sub>max</sub>	1,03 (0,96 – 1,11)	1,03 (0,96 – 1,11)	
C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-inf</sub>	1,05 (1,00 – 1,11)	1,04 (0,98 – 1,10)	
<b>ФК параметри гідрохлортіазиду</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Препарат А (n = 32) Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>	<b>Препарат Б (n = 32)<sup>1</sup> Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>	<b>Препарат В (n = 32)<sup>1</sup> Медіана (СВ) Геом. середнє (КВ) Медіана</b>
AUC <sub>0-lqc</sub> (нг*год./мл)	493,41 (100,12) 483,51 (20,74) 481,93	489,24 (121,77) 475,07 (24,86) 471,22	472,11 (108,48) 460,60 (22,71) 456,24
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год./мл)	541,88 (95,94) 533,54 (18,11) 531,93	542,54 (120,95) 530,08 (21,92) 524,44	521,79 (104,98) 512,02 (19,74) 508,59
C <sub>max</sub> (нг/мл)	80,39 (21,71) 77,67 (27,64) 78,29	79,98 (29,71) 74,76 (33,09) 71,46	78,18 (22,12) 75,24 (28,63) 76,01
C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-inf</sub> (л/год.)	0,15 (0,03)	0,14 (0,03)	0,15 (0,03)
T <sub>max</sub> (год.)	1,75*	1,75*	1,50*
t <sub>1/2</sub> (год.)	9,63 (1,83) 9,60	10,18 (1,72) 10,07	10,01 (1,90) 9,98
<b>Аналіз ФК параметрів гідрохлортіазиду для оцінки біоеквівалентності</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Препарат В в порівнянні з препаратом А точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ)<sup>1</sup></b>	<b>Препарат В в порівнянні з препаратом Б точкова оцінка коефіцієнту (90% ДІ)<sup>1</sup></b>	
AUC <sub>0-lqc</sub>	0,95 (0,90 – 1,00)	0,97 (0,92 – 1,02)	
AUC <sub>0-inf</sub>	0,96 (0,92 – 1,00)	0,96 (0,92 – 1,01)	
C <sub>max</sub>	0,97 (0,90 – 1,04)	1,01 (0,93 – 1,08)	
C <sub>max</sub> / AUC <sub>0-inf</sub>	1,01 (0,95 – 1,07)	1,04 (0,99 – 1,10)	

21. Результати оцінки безпеки	В цілому, про 16 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 11 (27,5%) учасників при прийомі 40 мг CS-866 x 12,5 мг ГХТ в капсулах (препарат А), про 15 НЯ в період участі в дослідженні повідомили 10 (23,8%) учасників при прийомі 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ в таблетках (препарат Б) 11 НЯ в період участі в дослідженні повідомили вісім (20,6%) учасників при прийомі комбінованого препарату в формі таблеток, призначеного для комерційного використання (препарат В). Найчастішими НЯ в період участі в дослідженні були запаморочення та головний біль. Лише один учасник був відсторонений від подальшої участі в дослідженні небажаного явища (тахікардія), повідомлення про серйозні небажані явища були відсутні.
22. Висновок (резюме)	<p>Значення загальної експозиції та максимальної експозиції метаболіту RNH-6270 при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 40/12,5 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 40 мг CS-866 + 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p> <p>Значення загальної експозиції ГХТ при прийомі препарату CS-866/ГХТ, 40/12,5 мг, в таблетках, призначеного для комерційного використання (препарат В), є біоеквівалентними таким при прийомі препарату, призначеному для клінічних досліджень в США, 40 мг CS-866 + 12,5) мг ГХТ в капсулах (препарат А) та 40 мг CS-866 + 12,5 мг ГХТ, в таблетках, препарату, призначеному для клінічних досліджень в Європі (препарат Б).</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

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

(П. І. Б.)

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В. ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



## Звіт про клінічне випробування 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АТТЕНТО® ПЛЮС 40/10/12,5
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	CS-8663-A-U301  Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване факторіальне дослідження для оцінки ефективності та безпеки одночасного застосування олмесартану медоксомілу плюс амлодипіну в порівнянні з ізольованим застосуванням цих препаратів в терапії пацієнтів з гіпертензією середнього та високого ступеня тяжкості.  Результати відкритого етапу дослідження, з тижня 8 по тиждень 52.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 02 травня 2005 по 09 січня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (172 дослідницьких центри)
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 1684 фактично: 1400 (завершили участь)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Період III (відкритий додатковий етап дослідження): <ul style="list-style-type: none"> <li>Отримання інформації щодо ефективності та безпеки довготривалого одночасного застосування ОМ + АМЛ (з доданням ГХТ при необхідності).</li> <li>Оцінка кількості (%) пацієнтів, що досягли контролю АТ (визначений, як АТ &lt; 140/90 мм рт.ст. чи &lt; 130/80 для пацієнтів, що страждають на діабет).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, 52-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в паралельних групах, факторіальне дослідження, проведене в три періоди, а саме:  <b>Виведення раніше отримуваних препаратів – період I</b> (приблизно 2 тижні): протягом періоду I був передбачений один візит на етапі скринінгу пацієнтів, що не отримували антигіпертензивні препарати

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В. ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

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

18. Статистичні методи	<p>Для оцінки ефективності застосовували методи підсумкової статистики з наведенням даних щодо середніх значень ДАТ та САТ з урахуванням дози прийому на час кожного з візитів на етапі відкритої терапії.</p> <p>Підсумкова статистика була застосована також і для оцінки ефекту збільшення дози, який полягав в зміні значень ДАТ та САТ при зміні дози. Цей ефект розраховували, як значення АТ на час останнього візиту в період отримання препаратів новою дозою мінус значення АТ на час останнього візиту в період отримання препаратів попередньою дозою. На додаток, були підсумовані дані щодо кількості та відсотку пацієнтів, що досягли цільових значень АТ при отриманні кожного з режимів дозування.</p>																																																													
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="571 674 1059 734">Характеристики до початку терапії</th> <th data-bbox="1059 674 1481 734">Пацієнти, включені в період III (N = 1684)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="571 734 1059 763">Вік (років)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="1059 734 1481 763"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 763 1059 792">N</td> <td data-bbox="1059 763 1481 792">1684</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 792 1059 822">Середнє значення (СВ)</td> <td data-bbox="1059 792 1481 822">54,1 (10,98)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 822 1059 851">Вікова група (n, %)<sup>2</sup></td> <td data-bbox="1059 822 1481 851"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 851 1059 880">&lt; 65 років</td> <td data-bbox="1059 851 1481 880">1353 (80,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 880 1059 909">≥ 65 років та &lt; 75 років</td> <td data-bbox="1059 880 1481 909">277 (16,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 909 1059 938">≥ 75 років</td> <td data-bbox="1059 909 1481 938">54 (3,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 938 1059 967">Стать (n, %)<sup>2</sup></td> <td data-bbox="1059 938 1481 967"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 967 1059 996">Чоловіча</td> <td data-bbox="1059 967 1481 996">927 (55,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 996 1059 1025">Жіноча</td> <td data-bbox="1059 996 1481 1025">757(45,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1025 1059 1055">Етнічна приналежність (n, %)<sup>2</sup></td> <td data-bbox="1059 1025 1481 1055"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1055 1059 1084">Латиноамериканці</td> <td data-bbox="1059 1055 1481 1084">214 (12,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1084 1059 1113">Не латиноамериканці</td> <td data-bbox="1059 1084 1481 1113">1468 (87,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1113 1059 1142">Расова приналежність (n, %)<sup>2</sup></td> <td data-bbox="1059 1113 1481 1142"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1142 1059 1171">Європейці</td> <td data-bbox="1059 1142 1481 1171">1205 (71,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1171 1059 1200">Чорношкірі</td> <td data-bbox="1059 1171 1481 1200">413 (24,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1200 1059 1229">Азійці</td> <td data-bbox="1059 1200 1481 1229">33 (2,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1229 1059 1258">Американські індіанці та уродженці Аляски</td> <td data-bbox="1059 1229 1481 1258">10 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1258 1059 1288">Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів</td> <td data-bbox="1059 1258 1481 1288">1 (0,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1288 1059 1317">Інші</td> <td data-bbox="1059 1288 1481 1317">31 (1,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1317 1059 1346">Маса тіла (кг)<sup>3</sup></td> <td data-bbox="1059 1317 1481 1346"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1346 1059 1375">N</td> <td data-bbox="1059 1346 1481 1375">1683</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1375 1059 1404">Середня (СВ)</td> <td data-bbox="1059 1375 1481 1404">95,1 (21,77)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1404 1059 1433">Зріст (см)</td> <td data-bbox="1059 1404 1481 1433"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1433 1059 1462">N</td> <td data-bbox="1059 1433 1481 1462">1672</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1462 1059 1491">Середній (СВ)</td> <td data-bbox="1059 1462 1481 1491">170,2 (10,40)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1491 1059 1520">Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)<sup>4</sup></td> <td data-bbox="1059 1491 1481 1520"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1520 1059 1550">N</td> <td data-bbox="1059 1520 1481 1550">1671</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1550 1059 1579">Середній (СВ)</td> <td data-bbox="1059 1550 1481 1579">33,4 (7,08)</td> </tr> </tbody> </table>	Характеристики до початку терапії	Пацієнти, включені в період III (N = 1684)	Вік (років) <sup>1</sup>		N	1684	Середнє значення (СВ)	54,1 (10,98)	Вікова група (n, %) <sup>2</sup>		< 65 років	1353 (80,3)	≥ 65 років та < 75 років	277 (16,4)	≥ 75 років	54 (3,2)	Стать (n, %) <sup>2</sup>		Чоловіча	927 (55,0)	Жіноча	757(45,0)	Етнічна приналежність (n, %) <sup>2</sup>		Латиноамериканці	214 (12,7)	Не латиноамериканці	1468 (87,2)	Расова приналежність (n, %) <sup>2</sup>		Європейці	1205 (71,6)	Чорношкірі	413 (24,5)	Азійці	33 (2,0)	Американські індіанці та уродженці Аляски	10 (0,6)	Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів	1 (0,1)	Інші	31 (1,8)	Маса тіла (кг) <sup>3</sup>		N	1683	Середня (СВ)	95,1 (21,77)	Зріст (см)		N	1672	Середній (СВ)	170,2 (10,40)	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>		N	1671	Середній (СВ)	33,4 (7,08)	
Характеристики до початку терапії	Пацієнти, включені в період III (N = 1684)																																																													
Вік (років) <sup>1</sup>																																																														
N	1684																																																													
Середнє значення (СВ)	54,1 (10,98)																																																													
Вікова група (n, %) <sup>2</sup>																																																														
< 65 років	1353 (80,3)																																																													
≥ 65 років та < 75 років	277 (16,4)																																																													
≥ 75 років	54 (3,2)																																																													
Стать (n, %) <sup>2</sup>																																																														
Чоловіча	927 (55,0)																																																													
Жіноча	757(45,0)																																																													
Етнічна приналежність (n, %) <sup>2</sup>																																																														
Латиноамериканці	214 (12,7)																																																													
Не латиноамериканці	1468 (87,2)																																																													
Расова приналежність (n, %) <sup>2</sup>																																																														
Європейці	1205 (71,6)																																																													
Чорношкірі	413 (24,5)																																																													
Азійці	33 (2,0)																																																													
Американські індіанці та уродженці Аляски	10 (0,6)																																																													
Уродженці Гавайїв та Тихоокеанських о-вів	1 (0,1)																																																													
Інші	31 (1,8)																																																													
Маса тіла (кг) <sup>3</sup>																																																														
N	1683																																																													
Середня (СВ)	95,1 (21,77)																																																													
Зріст (см)																																																														
N	1672																																																													
Середній (СВ)	170,2 (10,40)																																																													
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>																																																														
N	1671																																																													
Середній (СВ)	33,4 (7,08)																																																													

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

20. Результати ефективності

Таблиця 7: діастолічний артеріальний тиск в положенні сидячи (мм рт.ст.), в різні тижні та з урахуванням режиму дозування – дані усіх пацієнтів, включених в Період III

Тиждень	ОМ40 / АМЛ5	ОМ40 / АМЛ10	ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 12,5	ОМ40 / АМЛ10 / ГХТ 25	Інше <sup>4</sup>
До початку терапії <sup>1</sup>					
N	1683				
Середній ± СВ	101,5 ± 4,97				
Тиждень 10					
N	1640	11			3
Середній ± СВ	86,0 ± 9,28	92,8 ± 8,07			75,3 ± 3,61
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	792 (48,3)	2 (18,2)			3 (100,0)
Тиждень 12					
N	882	694	32		14
Середній ± СВ	82,1 ± 7,69	87,0 ± 8,26	92,6 ± 7,88		82,5 ± 7,55
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	643 (72,9)	247 (35,6)	1 (3,1)		10 (71,4)
Тиждень 18					
N	697	435	391	30	22
Середній ± СВ	81,7 ± 7,68	83,7 ± 7,95	85,8 ± 8,67	85,0 ± 7,39	84,4 ± 7,59
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	526 (75,5)	247 (56,8)	145 (37,1)	7 (23,3)	13 (59,1)
Тиждень 26					
N	564	391	308	232	31
Середній ± СВ	80,9 ± 7,71	82,4 ± 7,61	83,6 ± 8,11	85,0 ± 8,09	85,0 ± 7,15
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	450 (79,8)	271 (69,3)	167 (54,2)	68 (29,3)	15(48,4)
Тиждень 34					
N	479	360	279	316	37
Середній ± СВ	80,1 ± 7,62	81,7 ± 7,30	81,5 ± 7,65	83,7 ± 8,08	81,8 ± 8,12
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	412 (86,0)	268 (74,4)	192 (68,8)	131 (41,5)	23 (62,2)
Тиждень 42					
N	431	335	258	355	47
Середній ± СВ	79,2 ± 7,01	80,5 ± 7,67	80,1 ± 7,52	82,5 ± 8,42	80,9 ± 6,93
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	387 (89,8)	268 (80,0)	199 (77,1)	185 (52,1)	35 (74,5)
Тиждень 52					
N	412	312	248	372	56
Середній ± СВ	79,8 ± 7,51	81,3 ± 7,56	80,5 ± 8,49	82,7 ± 8,38	79,1 ± 9,64
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	355(86,2)	244 (78,2)	171 (69,0)	180 (48,4)	40( 71,4)
Тиждень 52 / ЕТ					
N	525	378	287	419	63
Середній ± СВ	81,0 ± 8,46	82,4 ± 8,14	81,0 ± 8,78	83,4 ± 8,72	79,4 ± 9 90
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	420 (80,0)	267 (70,6)	191 (66,6)	194 (46,3)	43 (68,3)
Тиждень 54 / Період наступного спостереження					
N	398	303	242	365	51
Середній ± СВ	82,6 ± 9,03	84,3 ± 9,17	85,0 ± 10,41	87,4 ± 9,85	84,5 ± 10,14
n (%) цільовий АТ <sup>2</sup>	263(66,1)	172 (56,8)	108 (44,6)	103(28,2)	31 (60,8)

(ЕТ – завершення терапії)

- В цілому, 525 пацієнтів продовжували прийом ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 5 мг, середнє значення ДАТ у них становило 81,0 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 127 мм рт.ст. З них 80,0% пацієнтів досягли цільового значення АТ.
- В цілому, 378 пацієнтів продовжували прийом ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, середнє значення ДАТ у них становило 82,4 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 130,9 мм рт.ст. З них 70,6% пацієнтів досягли цільового значення АТ.
- В цілому, 287 пацієнтів отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ

	<p>10 мг, + ГХТ, по 12,5 мг, середнє значення ДАТ у них становило 130,7 мм рт.ст. З них 66,6% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В цілому, 419 пацієнтів отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 25 мг, середнє значення ДАТ у них становило 83,4 мм рт.ст., а середнє значення САТ становило 136,8 мм рт.ст. З них 46,3% пацієнтів досягли цільового значення АТ.</li> </ul>
21. Результати оцінки безпеки	<p>Нові проблеми безпеки в цьому дослідженні, при отриманні пацієнтами комбінованої терапії, ідентифіковані не були. В період участі у відкритому додатковому етапі дослідження НЯ виникли у 622 (37,0%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 5 мг, у 455 (40,5%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, у 312 (42,2%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 12,5 мг, та у 248 (56,4%) пацієнтів, що отримували ОМ, по 40 мг, + АМЛ, по 10 мг, + ГХТ, по 25 мг.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>З середнього артеріального тиску до початку терапії, 163,6 / 101,5 мм рт.ст, зниження АТ спостерігали у пацієнтів всіх груп комбінованої терапії через 52 тижні, 66,7% пацієнтів з когорт дослідження досягли цільових показників. Середнє значення АТ для когорти пацієнтів в цілому через 52 тижні становило 131,2 / 81,9 мм рт.ст. На цей час найнижче середнє значення АТ (127,6 / 81,0 мм рт.ст.) та найбільша кількість пацієнтів, що досягли цільових показників АТ, були в групі подальшого прийому ОМ по 40 мг + АМЛ по 5 мг, тобто, в групі, в якій була відсутня потреба збільшення дози амлодипіну, і в якій не застосовували гідрохлортіазид. Пацієнти в групах, де було необхідним збільшення дози АМЛ чи додання ГХТ, страждали на гіпертензію вищого ступеня тяжкості та/або були більш резистентними до антигіпертензивної дії терапії.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Д-р Кай Шумахер (Dr. Kai Schumacher)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

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

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ