

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):	Сумілар Н капсули тверді, 10 мг/5 мг/25 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація
2) проведені дослідження	так <u>Х</u> ні якщо ні, обґрунтувати: Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «фіксована комбінація», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень
2. Фармакологія:	<i>Не застосовно</i>
1) первинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
3) фармакологія безпеки	<i>Не застосовно</i>
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовно</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<i>Не застосовно</i>
2) всмоктування	<i>Не застосовно</i>
3) розподіл	<i>Не застосовно</i>
4) метаболізм	<i>Не застосовно</i>
5) виведення	<i>Не застосовно</i>

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Не застосовно</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовно</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Не застосовно</i>
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Не застосовно</i>
3) генотоксичність: in vitro	<i>Не застосовно</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Не застосовно</i>
довгострокові дослідження	<i>Не застосовно</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовно</i>
додаткові дослідження	<i>Не застосовно</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Не застосовно</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовно</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовно</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження механізмів дії	<i>Не застосовно</i>
лікарська залежність	<i>Не застосовно</i>
токсичність метаболітів	<i>Не застосовно</i>
токсичність домішок	<i>Не застосовно</i>

інше	<i>Не застосовно</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<i>Не застосовно</i>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) <u>Боголепов А.А.</u> <u>Начальник департаменту з регуляторних питань</u> (P. I. B.)</p>  </div> <div style="text-align: center;">  <p>(підпис) <u>Корновська А.В.</u> <u>Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів</u> (P. I. B.)</p> </div>

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 №1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Сумілар Н капсули тверді 10 мг/5 мг/25 мг
2. Заявник	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія Sandoz Pharmaceuticals d.d., Slovenia
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія/ Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia <i>in bulk виробництво, первинне та вторинне пакування:</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland Вул. Шкільна 33, 95-054 Ксаверув ul. Szkolna 33, 95-054, Ksawerów <i>первинне та вторинне пакування, контроль/випробування серії</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 , 95-200 Pabianice/ вул. Маршала Джосефа Пілсудського, 5, 95-200 Паб'яніце
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати: Проведені та успішно завершені <i>in vivo</i> дослідження з біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація
5. Повна назва клінічного випробування, кодований	Рандомізоване, відкрите, 4-етапне, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності для оцінки міжлікарської взаємодії між 10 мг раміприлу, 10 мг амлодипіну та 25 мг гідрохлоротіазиду при

номер клінічного випробування	одночасному застосуванні та при введенні кожного препарату окремо з однократним введенням дози здоровим добровольцям натщесерце. СПОНСОРСЬКЕ ДОСЛІДЖЕННЯ № RAM-AML-HYD-BIO-04-17 QUINTA № 670/17 EudraCT № 2017-004671-31
6. Фаза клінічного випробування	Взаємодія між лікарськими засобами
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 січня 2018 р. по 01 травня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чехія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 56 отримували дозу препарату, 52 піддавались статистичній оцінці. 50 завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було оцінити можливу фармакокінетичну взаємодію між раміприлом, амлодипіном та гідрохлоротіазидом з однократним введенням дози здоровим добровольцям натще. Взаємодію цих лікарських засобів оцінювали на підставі 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених показників $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду, а також та $AUC_{(0-72)}$ і C_{max} амлодипіну як первинних параметрів. Мета цього дослідження полягала не в оцінці результатів за стандартною методологією біоеквівалентності, а скоріше у використанні цих заходів як настанови для інтерпретації фармакокінетичної взаємодії. Інші фармакокінетичні показники раміприлу, гідрохлоротіазиду та амлодипіну були представлені як вторинні параметри, а всі фармакокінетичні параметри раміприлату були представлені як допоміжні дані (з метою тільки інформування). При проведенні оцінки безпеки повідомлялось про небажані явища та клінічно значущі відхилення клініко-лабораторних показників, медичні огляди та життєво-важливі ознаки.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження являло собою рандомізоване, відкрите, 4-етапне, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності для оцінки міжлікарської взаємодії між 10 мг раміприлу, 10 мг амлодипіну та 25 мг гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні та при введенні кожного препарату окремо з однократним введенням дози здоровим добровольцям натще. Дослідження складалося з чотирьох періодів дослідження з періодом вимивання 21 день між дозами.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (жінки, які не вагітні, не годують груддю), віком від 18 до 55 років (включно), ІМТ від 18,5 до 30 кг/м ² (включно), некурці, або колишні курці (припинили курити щонайменше за 6 місяців до прийому першої дози).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тритаце 10, таблетки по 10 мг, для перорального застосування Норваск, таблетки по 10 мг, для перорального застосування Езидрекс, таблетки по 25 мг, для перорального застосування Застосовуються одночасно.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1. Тритаце 10, таблетки по 10 мг, для перорального застосування 2. Норваск, таблетки по 10 мг, для перорального застосування 3. Езидрекс, таблетки по 25 мг, для перорального застосування Застосовуються окремо.
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінки ефективності	Взаємодію цих лікарських засобів оцінювали на підставі 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених показників AUC(0-t) і C _{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду, а також та AUC(0-72) і C _{max} амлодипіну як первинних параметрів. Мета цього дослідження полягала не в оцінці результатів за стандартною методологією біоеквівалентності, а скоріше у використанні цих заходів як настанови для інтерпретації фармакокінетичної взаємодії.
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлялось про Побічні реакції та клінічно значущі відхилення клініко-лабораторних показників, медичні огляди та життєво-важливі ознаки для оцінки безпеки.
18. Статистичні методи	Застосовували ANOVA (дисперсійний аналіз) з 90% довірчими інтервалами. Відсутність взаємодії T (комбіноване застосування R1 + R2 + R3) та R1, R2, та R3 (кожен лікарський засіб окремо) оцінювали на підставі 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених показників AUC(0-72h) та C _{max} для амлодипіну та AUC(0-t) і C _{max} для гідрохлоротіазиду та раміприлу як первинних параметрів. Для оцінки використовували встановлений критерій прийнятності від 80,00% до 125,00%. Описова оцінка 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C _{max} і AUC(0-72h) для раміприлату використовувалась в якості допоміжних даних з метою тільки інформування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група з 56 пацієнтів, які брали участь у дослідженні лікарської взаємодії, складалася з 34 чоловіків та 22 жінок європеїдної раси віком від 18,0 до 55,0 років (медіана 36,1 року), зростом від 162,0 до 197,0 см (медіана 176,2 см), масою тіла від 55,0 до 105,7 кг (медіана 74,5 кг), індексом маси тіла (ІМТ) від 18,8 до 27,1 кг/м ² (медіана 23,3 кг/м ²). Всі пацієнти були некурцями.
20. Результати ефективності	90% довірчий інтервал комбінованого прийому лікарських засобів проти прийому ЛЗ окремо співвідношень геометричних найменших площ для AUC(0-72h) і C _{max} амлодипіну та AUC(0-t) і C _{max} гідрохлортіазиду та раміприлу були в межах стандартного прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00 % до 125,00 %. Нульову гіпотезу про взаємодію було відхилено для (R1+R2+R3)/R1, (R1+R2+R3)/R2 і (R1+R2+R3)/R3 співвідношень первинних ФК параметрів; тому не було продемонстровано взаємодії між

Параметр	Середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів				Відношення ДЛЗ/РЛЗ (%)	90% ДОВІРЧІ МЕЖІ (%)		BE	CV, _{міга} (%)
	N	Досліджуваний ЛЗ (R1+R2+R3)	N	Референтний ЛЗ (R*)		Нижня	Верхня		
*R2 Амлодипін									
AUC _(0-72h) (нг-г/мл)	23	222,150	23	220,794	100,61	96,22	105,21	ТАК	8,75
C _{max} (нг/мл)	23	5,580	23	5,608	99,51	94,27	105,04	ТАК	10,61
*R3 Гідрохлоротіазид									
AUC _(0-72h) (нг-г/мл)	23	1176,47	23	1224,08	96,11	91,83	100,59	ТАК	8,96
C _{max} (нг/мл)	23	161,96	23	171,49	94,45	85,15	104,76	ТАК	20,55
*R1 Раміприл									
AUC _(0-72h) (нг-г/мл)	51	14,91	51	14,05	106,11	99,68	112,95	ТАК	18,88
C _{max} (нг/мл)	51	23,80	51	21,97	108,35	97,66	120,21	ТАК	31,86
21. Результати безпеки	У п'ятнадцяти (15) пацієнтів відмічались в цілому чотири (4) легкі та чотирнадцять (14) помірних небажаних явищ (НЯ). Жодного серйозного небажаного явища (СНЯ) не відмічалось.								
22. Висновок (заклучення)	Для оцінки можливої міжлікарської взаємодії між референтними лікарськими засобами використовували фармакокінетичні параметри AUC(0-72h) та C _{max} амлодипіну та AUC(0-t) та C _{max} гідрохлоротіазиду та раміприлу. Результати показали, що 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх значень AUC(0-72h) та C _{max} амлодипіну і AUC(0-t) та C _{max} гідрохлоротіазиду та раміприлу при комбінованому застосуванні та у вигляді монотерапії були в межах встановленого критерію прийнятності для біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Доведена відсутність міжлікарської взаємодії між раміприлом, амлодипіном та гідрохлоротіазидом.								
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) <u>Боголепов А.А.</u> Начальник департаменту з регуляторних питань (П. І. Б.)</p> <p>(підпис) <u>Корновська А.В.</u> Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)</p>								

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 №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Сумілар Н капсули тверді 10 мг/5 мг/25 мг
2. Заявник	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія Sandoz Pharmaceuticals d.d., Slovenia
3. Виробник	<i>Випуск серій:</i> Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія/ Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia <i>in bulk виробництво, первинне та вторинне пакування:</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland Вул. Школьна 33, 95-054 Ксаверув ul. Szkolna 33, 95-054, Ksawerów <i>первинне та вторинне пакування, контроль/випробування серії</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 , 95-200 Pabianice/ вул. Маршала Джосефа Пілсудського, 5, 95-200 Паб'яніце
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати: Проведені та успішно завершені <i>in vivo</i> дослідження з біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	1. Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами з порівняння однократного введення дози раміприлу/амлодипіну/гідрохлоротіазиду, твердих капсул по 5 мг+5 мг+25 мг, лікарського засобу Тритаце 5, таблеток по 5 мг, лікарського засобу Норваск, таблеток по 5 мг, та лікарського засобу Езидрекс, таблеток по 25 мг, здоровим добровольцям натще. EudraCT №: 2016-000356-10 Дослідження CEPHA №: CPA 483-16 Спонсорське дослідження №: RAM-AML-HYD-BIO-01-15
6. Фаза клінічного випробування	дослідження з біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 21 квітня 2016 р. по 08 червня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чехія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 59
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження: оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) з референтним лікарським засобом за участю здорових добровольців в умовах натще. оцінити безпеку досліджуваного та референтного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, масковане для клінічної лабораторії, рандомізоване, перехресне дослідження з двома періодами з вивчення двох послідовностей однократного введення двох препаратів з періодом вимивання 21 день між дозами.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (жінки, які не вагітні, не годують груддю), віком від 18 до 60 років (включно), ІМТ від 18,5 до 30 кг/м ² (включно), некурці або колишні курці (кинули курити щонайменше за 3 місяці до прийому першої дози).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Раміприл/амлодипін/гідрохлоротіазид, тверді капсули по 5 мг+5 мг+25 мг, для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1. Тритаце 5, таблетки по 5 мг, для перорального застосування 2. Норваск, таблетки по 5 мг, для перорального застосування 3. Езидрекс, таблетки по 25 мг, для перорального застосування

15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні параметри: <ul style="list-style-type: none"> AUC(0-t) та C_{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду і AUC(0-72h) (що відповідає AUC(0-t)) та C_{max} амлодипіну Вторинні параметри: <ul style="list-style-type: none"> t_{max}, AUC(0-∞), залишкова площа, λ_z, та t_{1/2} раміприлу та гідрохлоротіазиду, t_{max}, λ_z та t_{1/2} амлодипіну
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, клінічна хімія, гематологія, аналіз сечі, медичний огляд, ЕКГ та життєво-важливі ознаки.
18. Статистичні методи	ANOVA (дисперсійний аналіз) при 90% довірчому інтервалі для логарифмічно перетворених даних про показники AUC _(0-t) і C _{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду, та показники AUC _(0-72h) та C _{max} амлодипіну
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група з 59 пацієнтів, включених до оцінки біоеквівалентності раміприлу, складалася з 25 чоловіків та 34 жінок європеїдної раси віком від 18,0 до 59,0 років (медіана 34,0 років), зростом від 156,5 до 196,0 см (медіана 173,0 см), масою тіла від 48,9 до 100,2 кг (медіана 75,3 кг) та індексом маси тіла (ІМТ) від 19,1 до 30,0 кг/м ² (медіана 24,8 кг/м ²). Всі пацієнти були некурцями. Група з 26 пацієнтів, включених до оцінки біоеквівалентності амлодипіну та гідрохлоротіазиду, складалася з 10 чоловіків та 16 жінок європеїдної раси віком від 18,0 до 59,0 років (медіана 38,5 років), зростом від 157,0 до 194,0 см (медіана 171,8 см), масою тіла від 51,8 до 100,0 кг (медіана 74,5 кг) та індексом маси тіла (ІМТ) від 19,3 до 30,0 кг/м ² (медіана 24,8 кг/м ²). Всі пацієнти були некурцями.
20. Результати ефективності	Оцінка біоеквівалентності базувалася на статистичному порівнянні раміприлу і гідрохлоротіазиду AUC(0-t) і значення C _{max} та амлодипіну AUC(0-72h) і C _{max} як основні параметри між тестом і референтними ДЛЗ. Середнє геометричне співвідношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра ступеня біоеквівалентності AUC(0-t) раміприлу становив 1,1244 (1,0728, 1,1785). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) показника первинної біоеквівалентності параметр C _{max} раміприлу становив 1,0570 (0,9770, 1,1435). Співвідношення середнього геометричного (90% достовірності інтервал) первинного параметра ступеня біоеквівалентності AUC(0-72 год) амлодипіну становив 0,9844 (0,9447, 1,0258). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) показника первинної біоеквівалентності параметр C _{max} амлодипіну становив 0,9971 (0,9594, 1,0364). Співвідношення середнього геометричного (90% достовірності інтервал) первинного параметра ступеня біоеквівалентності AUC(0-t) НСТЗ становив 1,0088 (0,9696, 1,0496). Середнє геометричне відношення (90%

довірчий інтервал) параметра рівня первинної біоеквівалентності C_{max} гідрохлоротіазиду становив 1,0700 (0,9768, 1,1721). Тому зроблено висновок, що 90%-і довірчі інтервали для обох параметрів $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} раміприлу, гідрохлоротіазиду та амлодипіну знаходяться в межах необхідного стандартного прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Цей висновок далі підтверджується середнім геометричним співвідношенням (90% довірчий інтервал) 1,1459 (1,0787, 1,2173) і 1,0074 (0,9703, 1,0459) для параметра ступеня вторинної біоеквівалентності $AUC_{(0-\infty)}$ раміприлу та гідрохлоротіазиду відповідно

Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності:

Раміприл (N=59)

Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)
$AUC_{(0-t)}$	1,1244	1,0728	1,1785	0,9000	15,3
$AUC_{(0-\infty)}$	1,1459	1,0787	1,2173	0,9000	15,4
C_{max}	1,0570	0,9770	1,1435	0,9000	26,0

Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності:

Амлодипін (N=26)

Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)
$AUC_{(0-72h)}$	0,9844	0,9447	1,0258	0,9000	8,7
C_{max}	0,9971	0,9594	1,0364	0,9000	8,2

Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності:

гідрохлоротіазид (N=26)

Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)
$AUC_{(0-t)}$	1,0088	0,9696	1,0496	0,9000	8,4
$AUC_{(0-\infty)}$	1,0074	0,9703	1,0459	0,9000	7,9
C_{max}	1,0700	0,9768	1,1721	0,9000	19,4

21. Результати безпеки

Переносимість ДЛЗ була хорошою. Жодного серйозного небажаного явища, непередбаченої побічної реакції на препарат або іншого клінічно значущого небажаного явища не відмічалось.

22. Висновок (заключення)

1. На закінчення слід зазначити, що в ході дослідження була доведена біоеквівалентність ДЛЗ та трьох одночасно застосовуваних референтних ЛЗ, що оцінювалась за кількістю раміприлу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду в плазмі крові ($AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-72h)}$), а також за швидкістю абсорбції, заданою показником C_{max} . Довірчі інтервали 90% показників $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-72h)}$ та C_{max} були в межах встановленого критерію прийнятності для біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Висновок щодо біоеквівалентності додатково підтверджується значеннями вторинного параметра для оцінки

	біоеквівалентності $AUC_{(0-\infty)}$ для раміприлу та гідрохлоротіазиду. Це дослідження також продемонструвало, що досліджуваний лікарський засіб раміприл/амлодипін/гідрохлоротіазид, тверді капсули по 5 мг+5 мг+25 мг, з однократним введенням дози має хороший профіль безпеки та переносимості.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) <u>Боголепов А.А.</u> Начальник департаменту з регуляторних питань (П. І. Б.)
	(підпис) Корновська А.В. Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)

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 №3
про клінічне випробування


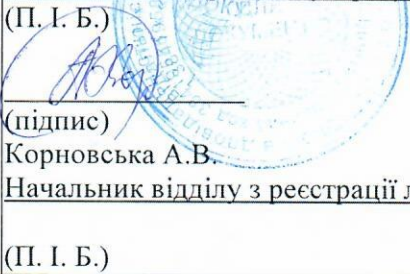
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Сумілар Н капсули тверді 10 мг/5 мг/25 мг
2. Заявник	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія Sandoz Pharmaceuticals d.d., Slovenia
3. Виробник	<i>Випуск серій:</i> Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія/ Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia <i>in bulk виробництво, первинне та вторинне пакування:</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland Вул. Шкільна 33, 95-054 Ксаверув ul. Szkolna 33, 95-054, Ksawerów <i>первинне та вторинне пакування, контроль/випробування серії</i> Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 , 95-200 Pabianice/ вул. Маршала Джосефа Пілсудського, 5, 95-200 Паб'яніце
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати: Проведені та успішно завершені <i>in vivo</i> дослідження з біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами з порівняння однократного введення дози раміприлу/амлодипіну/гідрохлоротіазиду, твердих капсул по 10 мг+10 мг+25 мг, та лікарського засобу Тритаце 10, таблетки по 10 мг, лікарського засобу Норваск, таблетки по 10 мг, та лікарського засобу Езидрекс, таблетки по 25 мг, здоровим добровольцям натще. EudraCT №: 2016-003231-38 Дослідження CEPHA №: CPA 490-16 Спонсорське дослідження №: RAM-AML-HYD-BIO-03-16
6. Фаза клінічного випробування	дослідження з біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 вересня 2016 р. по 25 жовтня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чехія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) з референтним лікарським засобом за участю здорових добровольців в умовах натще. Біоеквівалентність цих лікарських засобів оцінювали на підставі 90% довірчого інтервалу в діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00% для логарифмічно перетворених показників AUC(0-t) і Cmax раміприлу та гідрохлоротіазиду, а також AUC(0-72h) та Cmax амлодипіну як первинних параметрів. Інші фармакокінетичні параметри були представлені як вторинні параметри. Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку досліджуваного та референтного ЛЗ. При проведенні оцінки безпеки та порівняння між досліджуваним та референтним ЛЗ повідомлялось про небажані явища та клінічно значущі відхилення клініко-лабораторних показників, медичні огляди, ЕКГ та життєво-важливі ознаки.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, масковане для клінічної лабораторії, рандомізоване, перехресне дослідження з двома періодами з вивчення двох послідовностей однократного введення двох препаратів з періодом вимивання 21 день між дозами.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінки, які не вагітні, не годують груддю) віком від 18 до 60 років (включно), ІМТ від 18,5 до 30 кг/м ² (включно), некурці або колишні курці (кинули курити щонайменше за 3 місяці до прийому першої дози).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб раміприл/амлодипін/гідрохлоротіазид, капсули тверді по 10 мг + 10 мг + 25 мг, для перорального застосування																													
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1. Тритаце 10, таблетки по 10 мг, для перорального застосування 2. Норваск, таблетки по 10 мг, для перорального застосування 3. Езидрекс, таблетки по 25 мг, для перорального застосування																													
15. Супутня терапія	Не застосовно																													
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні параметри: • AUC(0-t) і C _{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду та AUC(0-72h) (що відповідає AUC(0-t)) і C _{max} амлодипіну Вторинні параметри: • t _{max} , AUC(0-∞), залишкова площа, λ _z і t _{1/2} раміприлу та гідрохлоротіазиду, t _{max} , λ _z і t _{1/2} амлодипіну																													
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, клінічна хімія, гематологія, аналіз сечі, медичний огляд, ЕКГ та життєво-важливі ознаки.																													
18. Статистичні методи	ANOVA (дисперсійний аналіз) при 90% довірчому інтервалі для логарифмічно перетворених даних про показники раміприлу та гідрохлоротіазиду AUC(0-t) та C _{max} та показників амлодипіну AUC(0-72h) та C _{max}																													
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Група з 57 пацієнтів, включених до оцінки біоеквівалентності раміприлу, складалася з 17 чоловіків та 40 жінок європеїдної раси віком від 18,0 до 53,0 років (медіана 38,0 років), зростом від 157,0 до 193,0 см (медіана 173,0 см), масою тіла від 50,7 до 96,0 кг (медіана 72,4 кг), індексом маси тіла (ІМТ) від 19,8 до 29,8 кг/м² (медіана 24.8 кг/м²). Всі пацієнти були некурцями.</p> <p>Група з 25 пацієнтів, включених до оцінки біоеквівалентності амлодипіну та гідрохлоротіазиду, складалася з 8 чоловіків та 17 жінок європеїдної раси віком від 19,0 до 53,0 років (медіана 39,0 років), зростом від 158,0 до 192,5 см (медіана 173,0 см), масою тіла від 50,7 до 96,0 кг (медіана 72,4 кг) та індексом маси тіла (ІМТ) від 19,8 до 28,5 кг/м² (медіана 24,5 кг/м²). Всі пацієнти були некурцями.</p>																													
20. Результати ефективності	<p style="text-align: center;">Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності: раміприл (N=57)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Параметр</th> <th style="text-align: center;">Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ</th> <th style="text-align: center;">Нижня довірча межа</th> <th style="text-align: center;">Верхня довірча межа</th> <th style="text-align: center;">Довірчий рівень</th> <th style="text-align: center;">Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(0-t)</td> <td style="text-align: center;">1,1578</td> <td style="text-align: center;">1,0906</td> <td style="text-align: center;">1,2291</td> <td style="text-align: center;">0,9000</td> <td style="text-align: center;">19,2</td> </tr> <tr> <td>AUC_(0-∞)</td> <td style="text-align: center;">1,1370</td> <td style="text-align: center;">1,0521</td> <td style="text-align: center;">1,2287</td> <td style="text-align: center;">0,9000</td> <td style="text-align: center;">19,9</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td style="text-align: center;">1,1347</td> <td style="text-align: center;">1,0348</td> <td style="text-align: center;">1,2442</td> <td style="text-align: center;">0,9000</td> <td style="text-align: center;">30,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*) N=37</p>						Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)	AUC _(0-t)	1,1578	1,0906	1,2291	0,9000	19,2	AUC _(0-∞)	1,1370	1,0521	1,2287	0,9000	19,9	C _{max}	1,1347	1,0348	1,2442	0,9000	30,0
Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)																									
AUC _(0-t)	1,1578	1,0906	1,2291	0,9000	19,2																									
AUC _(0-∞)	1,1370	1,0521	1,2287	0,9000	19,9																									
C _{max}	1,1347	1,0348	1,2442	0,9000	30,0																									

Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності: амлодипін (N=25)					
Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)
AUC _(0-72h)	1,0550	1,0228	1,0882	0,9000	6,4
C _{max}	1,0352	0,9944	1,0778	0,9000	8,3
Зведені дані за результатами дослідження біоеквівалентності: гідрохлоротіазид (N=25)					
Параметр	Співвідношення середнього геометричного ДЛЗ/РЛЗ	Нижня довірча межа	Верхня довірча межа	Довірчий рівень	Коефіцієнт варіації відносно один одного CV (%)
AUC _(0-t)	0,9808	0,9449	1,0181	0,9000	7,7
AUC _(0-∞)	0,9783	0,9417	1,0164	0,9000	7,9
C _{max}	1,0344	0,9483	1,1283	0,9000	18,1

Оцінка біоеквівалентності ґрунтувалася на статистичному порівнянні AUC(0-t) і C_{max} раміприлу та гідрохлоротіазиду, а також значень AUC(0-72h) і C_{max} амлодипіну як основних параметрів між досліджуваним і референтним ЛЗ. Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра ступеня біоеквівалентності AUC(0-t) раміприлу становило 1,1578 (1,0906, 1,2291). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра рівня біоеквівалентності C_{max} раміприлу становило 1,1347 (1,0348, 1,2442). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) параметра ступеня первинної біоеквівалентності AUC(0-72 год) амлодипіну становило 1,0550 (1,0228, 1,0882). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра рівня біоеквівалентності C_{max} амлодипіну становило 1,0352 (0,9944, 1,0778). Середнє геометричне відношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра ступеня біоеквівалентності AUC(0-t) гідрохлоротіазиду становило 0,9808 (0,9449, 1,0181). Геометричне середнє відношення (90% довірчий інтервал) первинного параметра рівня біоеквівалентності C_{max} гідрохлоротіазиду становило 1,0344 (0,9483, 1,1283). Таким чином, зроблено висновок, що 90% довірчі інтервали як для параметрів AUC(0-t)/AUC(0-72h), так і для параметрів C_{max} раміприлу, гідрохлоротіазиду та амлодипіну виявилися в межах необхідного стандартного прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Цей висновок також підтверджується середнім геометричним співвідношенням (90% довірчий інтервал) 1,1370 (1,0521, 1,2287) та 0,9783 (0,9417, 1,0164) для вторинного параметра рівня біоеквівалентності AUC(0-∞) раміприлу та гідрохлоротіазиду відповідно.

21. Результати безпеки	Переносимість ДЛЗ була хорошою. Жодного серйозного небажаного явища, непередбаченої побічної реакції на препарат або іншого клінічно значущого небажаного явища не відмічалось.
22. Висновок (заключення)	На закінчення слід зазначити, що в ході дослідження була доведена біоеквівалентність ДЛЗ та трьох одночасно застосовуваних референтних ЛЗ, що оцінювалась за кількістю раміприлу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду в плазмі крові (AUC(0-t)/AUC(0-72h), а також за швидкістю абсорбції, заданою показником Cmax. Довірчі інтервали 90% показників AUC(0-t)/AUC(0-72h) та Cmax були в межах встановленого критерію прийнятності для біоеквівалентності (від 80,00% до 125,00%). Висновок щодо біоеквівалентності додатково підтверджується значеннями вторинного параметра для оцінки біоеквівалентності AUC(0-∞) для раміприлу та гідрохлоротіазиду. Це дослідження також продемонструвало, що досліджуваний лікарський засіб Раміприл/амлодипін/гідрохлоротіазид, тверді капсули по 10 мг + 10 мг + 25 мг, з однократним введенням дози має хороший профіль безпеки та переносимості.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(підпис) Боголепов А.А., Начальник департаменту з регуляторних питань (П. І. Б.)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>(підпис) Корновська А.В. Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)</p>