



фармакодинаміка	препарати»
3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4. Токсикологія:	
1) однокільова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»



3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
б) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні

	препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» Пан Віджай Бадекар





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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування**

1. Найменування лікарського засобу (за наявності вказати реєстраційний номер)	<p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/25 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/25 мг</p>
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія.
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.
4. Дослідження: √Так о Ні о якщо Ні – обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ <sup>®</sup> , (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.
1) вид лікарського засобу для якого реєстрація була запланована	Генеричний лікарський засіб



<p>5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження</p>	<p>Повна назва клінічного випробування:</p> <p>Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ<sup>®</sup>, (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p> <p>Кодовий номер клінічного випробування: <b>BEQ-422-VH (F)-2009</b></p>
<p>6. Фаза клінічного дослідження,</p>	<p>Біоеквівалентність</p>
<p>7. Період проведення</p>	<p>Тривалість клінічної фази: 20 грудня 2010 – 20 січня 2011 Тривалість біоаналітичної фази: 23 лютого 2011 – 23 березня 2011 Тривалість статистичної фази: 9 квітня 2011 – 11 квітня 2011</p>
<p>8. Країни, в яких проводилося клінічне</p>	<p>Індія</p>
<p>9. Кількість учасників дослідження</p>	<p>Заплановано: 40 (заплановано та зараховано) Фактично: 38</p>
<p>10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження</p>	<p><b>Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ<sup>®</sup>, (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p> <p><b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям в умовах натщесерце.</p>
<p>11. Схема клінічного дослідження</p>	<p>Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, з одноразовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 40 здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м<sup>2</sup> до 29,99 кг / м<sup>2</sup> (обидва включно), з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність значущих захворювань, без клінічно значущих лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.</p>




13. Препарат дослідження, спосіб введення, дозування	Випробуваний лікарський засіб: Валсартан і Гідрохлоротіазид таблетки по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб: Diovan НСТ® (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Ефективність:</b> 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ валсартану та гідрохлоротіазиду лягли в основу висновку про біоеквівалентність Валсартану та Гідрохлоротіазиду в референтному (Р) та тестовому (Т) препаратах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ , тоді продукти будуть заявлені як біоеквівалентні.
17. Критерії обстеження для оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям в умовах натщесерце.
18. Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ ) були проаналізовані з використанням моделі ANOVA. Було підраховано 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень (середні геометричні) обох препаратів для показників $C_{max}$ , $AUC_{0-\infty}$ і $AUC_{0-t}$ . Співвідношення Т/Р для середніх значень $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ виражені у % та випробування потужності проводиться з використанням SAS® версії 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса та ін.)	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуси чоловічої статі

20. результати ефективності	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для валсартану зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для валсартану						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
		Тестове (Т)	Референтне (Р)				
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	8890.847	8479.086	104.86	43,37	62,14	89,26-123,18
	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	60580.152	57660.631	105.06	39,66	69,45	90,59-121,85
	AUC <sub>0-∞</sub> (нг*год/мл)	62421.532	59987.177	104.06	36,64	75,85	90,68-119,41
	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для гідрохлоротіазиду зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для гідрохлоротіазиду						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
Тестове (Т)		Референтне (Р)					
C <sub>max</sub> (нг/мл)	178,914	173.935	102.86	33.90	81.73	90.51-116.90	
AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	1446.277	1360.128	106.33	26.71	94.85	96.04-117.73	
AUC <sub>0-∞</sub> (нг*год/мл)	1537.871	1456.128	105.61	22.28	98.87	96.97-115.03	
21. Результати обстеження безпеки	Не повідомлялось про будь-які побічні ефекти протягом всього курсу дослідження. Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про небажані реакції у трьох добровольців.						



22. Висновок (висновок)	Тестовий продукт, одноразова, комбінована, фіксована доза Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія біоеквівалентний лікарському засобу Diovan HCT <sup>®</sup> , (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.
----------------------------	--

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

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Найменування лікарського засобу (за наявності вказати реєстраційний номер)	<p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/25 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/25 мг</p>
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.
4. Дослідження: √Так о Ні о якщо Ні – обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ <sup>®</sup> , (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.
1) вид лікарського засобу для якого реєстрація була запланована	Генеричний лікарський засіб



<p>5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження</p>	<p>Повна назва клінічного випробування:</p> <p>Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ<sup>®</sup>, (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.</p> <p>Кодовий номер клінічного випробування: <b>BEQ-423-VH (F)-2009</b></p>
<p>6. Фаза клінічного дослідження,</p>	<p>Біоеквівалентність</p>
<p>7. Період проведення</p>	<p>Тривалість клінічної фази: 13 січня 2011 – 12 лютого 2011 Тривалість біоаналітичної фази: 23 березня 2011 – 11 квітня 2011 Тривалість статистичної фази: 16 квітня 2011</p>
<p>8. Країни, в яких проводилося клінічне</p>	<p>Індія</p>
<p>9. Кількість учасників дослідження</p>	<p>Заплановано: 40 (заплановано та зараховано) Фактично: 37</p>
<p>10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження</p>	<p><b>Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Diovan НСТ<sup>®</sup>, (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.</p> <p><b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям після прийому їжі.</p>
<p>11. Схема клінічного дослідження</p>	<p>Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, з одноразовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 40 здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м<sup>2</sup> до 29,99 кг / м<sup>2</sup> (обидва включно), з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність значущих захворювань, без клінічно значущих лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.</p>



13. Препарат дослідження, спосіб введення, дозування	Випробуваний лікарський засіб: Валсартан і Гідрохлоротіазид таблетки по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб: Diovan НСТ® (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Ефективність:</b> 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ валсартану та гідрохлоротіазиду лягли в основу висновку про біоеквівалентність Валсартану та Гідрохлоротіазиду в референтному (Р) та тестовому (Т) препаратах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ , тоді продукти будуть заявлені як біоеквівалентні.
17. Критерії обстеження для оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 320 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям після прийому їжі.
18. Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ ) були проаналізовані з використанням моделі ANOVA. Було підраховано 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень (середні геометричні) обох препаратів для показників $C_{max}$ , $AUC_{0-\infty}$ і $AUC_{0-t}$ . Співвідношення Т/Р для середніх значень $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ виражені у % та випробування потужності проводиться з використанням SAS® версії 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса та ін.)	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуси чоловічої статі



20. результати ефективності	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для валсартану зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для валсартану						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
		Тестове (Т)	Референтне (Р)				
	$C_{max}$ (нг/мл)	7508/571	7140.900	105.15	33.47	81.65	92.51-119.51
	$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	59969.599	56569.041	106.01	31.16	86.52	94.06-119.48
	$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	61851.259	59023.992	104.79	28.40	91.70	93.93-116.91
	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для гідрохлоротіазиду зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для гідрохлоротіазиду						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
Тестове (Т)		Референтне (Р)					
$C_{max}$ (нг/мл)	121.873	120.441	101.19	15.41	99.99	95.28-107.47	
$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	1130.213	1097.714	102.96	11.18	100.00	98.55-107.57	
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	1210.872	1176.064	102.96	10.23	100.00	98.91-107.17	
21. Результати обстеження безпеки	Не повідомлялось про будь-які побічні ефекти протягом всього курсу дослідження. Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про небажані реакції у 10 добровольців.						

22. Висновок (висновок)	Тестовий продукт, одноразова, комбінована, фіксована доза Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблетки по 320 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія біоеквівалентний лікарському засобу Diovan HCT <sup>®</sup> , (валсартан і гідрохлоротіазид таблетки по 320/25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals Corp., США у здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.
----------------------------	--

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





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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування**

1. Найменування лікарського засобу (за наявності вказати реєстраційний номер)	<p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 160/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160/25 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 12,5 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/12,5 мг</p> <p><b>Валсартан 320/гідрохлоротіазид 25 Маклеодс</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 320/25 мг</p>
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.
4. Дослідження: √Так о Ні о якщо Ні – обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 160 мг /25 мг, виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Co-Diovan™ (Валсартан 160 мг і Гідрохлоротіазид 25 мг), таблетки по 160/25 мг (кожна таблетка містить валсартану 160 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Великобританія у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.
1) вид лікарського засобу для якого реєстрація була запланована	Генеричний лікарський засіб



5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	<p>Повна назва клінічного випробування:</p> <p>Дослідження біоеквівалентності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 160 мг /25 мг, виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Co-Diovan™ (Валсартан 160 мг і Гідрохлоротіазид 25 мг), таблетки по 160/25 мг (кожна таблетка містить валсартану 160 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Великобританія у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p> <p>Кодований номер клінічного випробування: <b>BEQ-424-VH (F)-2009</b></p>
6. Фаза клінічного дослідження,	Біоеквівалентність
7. Період проведення	<p>Тривалість клінічної фази: 27 січня 2011 – 28 лютого 2011</p> <p>Тривалість біоаналітичної фази: 19 квітня 2011 – 05 травня 2011</p> <p>Тривалість статистичної фази: 16 травня 2011</p>
8. Країни, в яких проводилося клінічне	Індія
9. Кількість учасників дослідження	<p>Заплановано: 40 (заплановано та зараховано)</p> <p>Фактично: 38</p>
10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження	<p><b>Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 160 мг /25 мг, виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія проводилося в порівнянні з Co-Diovan™ (Валсартан 160 мг і Гідрохлоротіазид 25 мг), таблетки по 160/25 мг (кожна таблетка містить валсартану 160 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг), що випускаються компанією: Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Великобританія у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p> <p><b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 160 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям в умовах натщесерце.</p>
11. Схема клінічного дослідження	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, з одноразовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 40 здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м <sup>2</sup> до 29,99 кг / м <sup>2</sup> (обидва включно), з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутністю значущих захворювань, без клінічно значущих лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.



13. Препарат дослідження, спосіб введення, дозування	Випробуваний лікарський засіб: Валсартан і Гідрохлоротіазид таблетки по 160 мг /25 мг (кожна таблетка містить валсартану 160 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб: Co-Diovan™ (Валсартан 160 мг і Гідрохлоротіазид 25 мг), таблетки по 160/25 мг (кожна таблетка містить валсартану 160 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Ефективність:</b> 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ валсартану та гідрохлоротіазиду лягли в основу висновку про біоеквівалентність Валсартану та Гідрохлоротіазиду в референтному (Р) та тестовому (Т) препаратах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ , тоді продукти будуть заявлені як біоеквівалентні.
17. Критерії обстеження для оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової, комбінованої, фіксованої дози Валсартану і Гідрохлоротіазиду таблеток по 160 мг /25 мг при введенні здоровим, дорослим добровольцям в умовах натщесерце.
18. Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ ) були проаналізовані з використанням моделі ANOVA. Було підраховано 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень (середні геометричні) обох препаратів для показників $C_{max}$ , $AUC_{0-\infty}$ і $AUC_{0-t}$ . Співвідношення Т/Р для середніх значень $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ виражені у % та випробування потужності проводиться з використанням SAS® версії 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса та ін.)	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуци чоловічої статі

20. результати ефективності	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для валсартану зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для валсартану						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
		Тестове (Т)	Референтне (Р)				
	$C_{max}$ (нг/мл)	4934.667	4746.038	103.97	40.80	67.12	89.29-121.07
	$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	31501.533	30867.80	102.06	36.43	76.29	89.00-117.03
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	32929.874	32344.606	101.81	34.05	81.40	89.53-115.77	
20. результати ефективності	90% довірчі інтервали інтрасформованих параметрів для гідрохлоротіазиду зведені нижче:						
	Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., потужність та 90% довірчий інтервал для гідрохлоротіазиду						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
		Тестове (Т)	Референтне (Р)				
	$C_{max}$ (нг/мл)	180.760	163.888	110.29	23.74	97.95	100.72-120.78
	$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	1388.715	1248.130	11.26	18.26	99.90	103.72-119.36
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	1464.729	1330.446	110.09	16.68	99.98	103.24-117.40	
21. Результати обстеження безпеки	У двох добровольців (добровольці № 17 і 29) спостерігались побічні реакції протягом 1 і 2 періодів дослідження (після введення дози), відповідно. Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про небажані реакції у 11 добровольців.						



