

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate N <sup>o</sup> , if any):	Lerkamen <sup>®</sup> ACE 20/20
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	<p>FIXED DRUG COMBINATION</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ changes requiring new registration</li> <li>➤ change or add new strength/dilution</li> </ul>
2) studies conducted	yes
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	<p>The effects of the combination of Lercanidipine and Enalapril on blood pressure and heart rate were evaluated in two models of renal hypertension.</p> <p><b>EFFECTS OF LERCANIDIPINE AND ENALAPRIL IN A MODEL OF ACUTE RENAL HYPERTENSION IN ANESTHETIZED RATS (Rec 15/235-FAR 121)</b></p> <p>The effects of treatment of lercanidipine and enalapril, alone and combined, on cardiovascular parameters were evaluated in a model of acute renal hypertension in anesthetized animals that mimics the renovascular hypertension in conscious animals. Anesthetized uninephrectomized normotensive rats underwent a renal ischemia (for two hours) and reperfusion (for one hour) in the controlateral kidney. The effects of this bilateral nephrectomy (surgical+functional) was an angiotensin—mediated increase in blood pressure during the reperfusion induced by a massive release of PRA from the ischemic kidney.</p> <p>Two-hours of renal ischemia in the remnant kidney in uninephrectomized rats induced no effects on blood pressure and heart rate: basal values recorded 1 hr after the end of surgical intervention and values recorded after two hours of ischemia were very similar. The reperfusion of remnant kidney induced a rapid increase of blood pressure that peaked at 5 min after the reopening of vascular renal ileum and lasted about 1 hr. At the latter time the blood pressure values were about 30% higher than basal values. Both Lercanidipine and Enalapril induced a</p>

KONIA  
BİPA



decrease in blood pressure that was parallel, and statistically different on diastolic blood pressure, to the spontaneous decrease of hypertension in control group. The antihypertensive effect induced by both drugs was similar and not statistically different between them. When Lercanidipine and Enalapril were administered in association (10 µg/kg + 100 µg/kg, respectively) they induced a rapid, significant fall in blood pressure, reversing immediately the ischemia-induced hypertension. The antihypertensive effect induced by the combination appeared synergistic, with a potency higher, and statistically different, than each single drug.

The reperfusion of remnant kidney induced an increase in heart rate probably due the central and/or peripheral sympathetic stimulation exerted by angiotensin II generated by the increased renin release induced by the renal ischemia. The treatment with Enalapril did not modify the heart rate increase, whereas Lercanidipine potentiated such increase. The association of the two compounds reduced the increase in heart rate generated by Lercanidipine.

PRA values measured at the end of experimental protocol were:  $51.9 \pm 8.1$  ng AI/mL (n=6) for Enalapril,  $53.7 \pm 11.5$  ng AI/mL (n=4) for Lercanidipine,  $40.5 \pm 9.1$  ng AI/mL for the association and  $36.0 \pm 6.7$  ng AI/mL (n=7) for vehicle. There was no statistical difference among the groups, only a trend to reduction of the values in the association-treated group was noticed.

#### **EFFECTS OF LERCANIDIPINE AND ENALAPRIL IN CONSCIOUS RENAL HYPERTENSIVE DOG (Rec 15/235-FAR 122)**

The effects of treatment of Lercanidipine and Enalapril, alone and combined, on cardiovascular parameters were evaluated in renal hypertensive dogs.

Chronic sustained hypertension was induced in 4 male Beagle dogs (age 12-15 months, weight 10-11 kg) by bilateral renal artery constriction, according to the Goldblatt method "two-kidney, two clip hypertension".

The dogs were used in the chronic phase of hypertension (3 months after renal narrowing), when their blood pressure was about 160 mmHg as systolic value and 120 mmHg as diastolic value, with 80 beats/min as heart rate.



	<p>Administration of vehicle did not induce any modification in blood pressure and heart rate through 6 hours of experimental recording. Enalapril, orally administered at 3 mg/kg, induced a slight decrease in blood pressure (both systolic and diastolic), statistically different from the vehicle group only for diastolic pressure between 60 and 150 min after the administration (<math>p &lt; 0.01</math> at 60, 90 and 120 min and <math>p &lt; 0.05</math> at 150 min). Enalapril did not induce significant modification in heart rate. Lercanidipine (0.5 mg/kg) induced a long lasting decrease in blood pressure: systolic blood pressure were reduced of about 15% and diastolic blood pressure of about 25% at peak effect (1-1.5 h after administration) The antihypertensive effect was statistically different from the control group from 30 min up to 4 h after the administration (<math>p &lt; 0.01</math> at all times except than <math>p &lt; 0.05</math> for SBP at 4 hours); diastolic blood pressure was significantly reduced also 15 minutes after the treatment (<math>p &lt; 0.01</math> vs. vehicle). The antihypertensive profile of Lercanidipine was accompanied by reflex tachycardia between 45 and 120 min (<math>p &lt; 0.01</math> vs. basal values at 45, 60, 90 and 120 min; <math>p &lt; 0.01</math> vs. vehicle at 45, 60 and 90 min). The combined administration of the two drugs induced an additive antihypertensive effect, mainly on the diastolic blood pressure: systolic blood pressure decreased of 18% and diastolic blood pressure of 35% at peak effect (1 h after administration). The antihypertensive effect was statistically different (<math>p &lt; 0.01</math>) from control group and from basal values from 30 min up to 4 h after the administration. The diastolic blood pressure was significantly reduced (<math>p &lt; 0.01</math>) also 15 minutes after the administration. The combined administration of both drugs induced an increase in heart rate, similar to that induced by Lercanidipine alone.</p>
2) Secondary pharmacodynamics	N.A.
3) Safety pharmacology	N.A.
4) Pharmacodynamic interactions	N.A.
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	<p>Three LC/MS-MS analytical methods, have been developed and validated. Studies N° Rec 15/2375-IT-PK 0221 and Rec 15/2375-IT-PK 0235 to measure in rat plasma the levels of enalapril (EL) and enalaprilat (ET) in the presence of lercanidipine (L). Study Rec 15/2375-IT-PK 0060 for the</p>



	<p>stereoselective determination of lercanidipine enantiomers (S-L, R-L) in presence of EL and ET, The parameters assessed were: selectivity, linearity, precision, accuracy, limit of quantitation, extraction efficiency and stability. These analytical methods have been applied to investigate the toxicokinetics in the 4-and13-week toxicology study in rats.</p>
2) Absorption	<p><b>4 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS (Rec 15/2375- TX 0064)</b>  Rec S-Lercanidipine and R-Lercanidipine, as well as Enalapril and Enalaprilat were observed in the plasma from all treated animals, indicating that the test items were absorbed and that the animals received systemic exposure to the test items that increased with increasing the dose. No indication of systemic accumulation or induction after 4 weeks of treatment was seen. The maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>) of both S-Lercanidipine and R-Lercanidipine, as well as Enalapril and Enalaprilat, was generally observed at 0.5 or 1.5 hours after test item administration (<math>t_{max}</math>). The enantiomer R-Lercanidipine showed higher plasma levels, as well as AUC values in all groups, when compared to S-Lercanidipine. The <math>C_{max}</math> and the calculated area under the concentration curve (<math>AUC_{0-24h}</math>) values for S- plus R-Lercanidipine were proportionally correlated to the dose in all the dose range, showing a wide variability at the highest dose level (24 mg/kg/day). The maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>) of Enalapril and of Enalaprilat was generally observed from 0.5 to 1.5 hours after test item administration (<math>t_{max}</math>) with few exceptions, indicating in general a rapid conversion of Enalapril to Enalaprilat. In general, the levels were higher for the metabolite Enalaprilat, when compared to Enalapril. The <math>AUC_{0-24h}</math> for Enalapril plus Enalaprilat were proportionally correlated to the dose only within the dose range from 3 to 24 mg/kg/day. At the highest dose of 48 mg/kg/day the levels were higher than expected in the female rats. The <math>C_{max}</math> for Enalapril and Enalaprilat increased with increasing dose levels, but the increase was not always proportional to the dose level, although a significant linear correlation was found</p> <p><b>13 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS (Rec 15/2375- TX 0088)</b></p>



	<p>Both enantiomers of Lercanidipine, S-Lercanidipine and R-Lercanidipine, as well as Enalapril and its active metabolite Enalaprilat were found in the plasma from all treated groups, indicating that the test items were absorbed and the animals received systemic exposure to the test items. The data obtained indicate that the animals were exposed to increasing amounts of parent compound/metabolite with increasing the dose. The exposure was maintained through all the period of treatment.</p> <p>The maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>) of both S-Lercanidipine and R-Lercanidipine was observed at 1.5 to 3 hours after test item administration (<math>t_{max}</math>). Higher plasma levels and AUC values were obtained for the enantiomer R-Lercanidipine, when compared to S-Lercanidipine. The calculated area under the concentration curve (<math>AUC_{0-24h}</math>) values for S- and R-Lercanidipine increased with increasing the dose level. This increase was in general more than proportional between the lowest and the mid doses and proportional between the mid and the highest doses on week 13. No relevant difference was seen between the AUC in males and females.</p> <p>The maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>) of Enalapril was observed at 0.5 or 1.5 hours after test item administration (<math>t_{max}</math>). The <math>t_{max}</math> of the metabolite Enalaprilat was found from 0.5 to 1.5 hours after dosing (with the exception of <math>t_{max}</math> of 3 hours for mid dose males on day 14, and of <math>t_{max}</math> of 8 hours for mid dose males on week 13), indicating a rapid conversion of Enalapril to Enalaprilat. The plasma levels were far higher for the metabolite Enalaprilat when compared to Enalapril. Higher levels of Enalaprilat were observed in males than in females. The calculated area under the concentration curve (<math>AUC_{0-24h}</math>) values for Enalapril and Enalaprilat were higher on week 13 when compared to day 14 and day 28.</p>
3) Distribution	N.A
4) Metabolism	N.A
5) Excretion	N.A
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	N.A
7) Other Pharmacokinetic Studies	N.A
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	N.A.
2) Repeat-Dose Toxicity	Two repeated dose toxicity studies (4 and 13 weeks), comparing the single



components with the combinations were carried out in rats in order to check that no toxicological effects due to the interaction of the two drugs were present.

**LERCANIDIPINE-ENALAPRIL - 4  
WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN  
RATS (Rec 15/2375- TX 0064)**

Lercanidipine was administered for 4 weeks at the dose levels of 3, 8 and 24 mg/kg/day in association with Enalapril in two different combinations (ratio 1:1 and 1:2). Two additional dose groups were treated with Lercanidipine alone at the low and high dose levels, 3 and 24 mg/kg/day, while another two groups received Enalapril alone at the low and high dose levels, 3 and 48 mg/kg/day

No signs of reaction to treatment were observed at the observations carried out daily after dosing during the treatment period.

An increased incidence of hairloss was observed at the weekly observations in the high dose males and females receiving the combination in the ratio 1:1 and 1:2.

Body weights of high dose males treated with the combination in the ratio 1:1 were reduced compared to controls from day 15 to the end of the study. Decreased body weight was seen on day 22 in high dose males receiving the combination in ratio 1:2 and on day 8 in high dose females treated with Lercanidipine alone.

Reduced food consumption, when compared to controls, was observed in high dose animals treated with the combination of Lercanidipine and Enalapril in the ratio 1:1 and 1:2, for males and females during week 1 and for males also during week 2 of treatment.

Reduced food consumption was also measured in females treated with the high dose of Lercanidipine alone.

No treatment-related ocular abnormalities were recorded during week 4 of treatment.

Reduced values of some red blood cell related parameters were measured in high dose animals treated with the combination of Lercanidipine and Enalapril, in the ratio 1:1 and/or 1:2.

Clinical chemistry analysis showed increased values of aspartate aminotransferase in individual animals, receiving the high dose of the combination in the ratio 1:1, ratio 1:2 and Lercanidipine alone. Not consistent changes were observed in plasma creatinine levels in male and female rats; an increase in high dose



males receiving Lercanidipine alone, and a decrease in mid- or high dose females treated with both combinations. Although in general within the range of historical data, decreased plasma electrolytes levels, sodium, potassium, calcium and/or chloride, were observed in high dose males receiving the combination in ratio 1:1 or Lercanidipine alone and in almost all treated female groups. A single high dose male treated with the combination in the ratio 1:1 showed a high value of triglycerides, as well as a marked increase in urea and creatinine.

Increased urine volume, as well as higher than control values of bilirubin and urobilinogen, were recorded in some high dose group animals. Terminal body weights were decreased when compared to controls in high dose males treated with both combinations, as well as in high dose males receiving Lercanidipine alone.

The following changes were observed in organ weights: increased absolute and/or relative kidney weights in high dose males and females treated with the combination in the ratio 1:1 and 1:2, as well as in high dose males and females receiving Lercanidipine alone. Increased absolute and relative liver weights in high dose females receiving Lercanidipine alone. Decreased absolute and relative heart weight in high dose males and females receiving Enalapril, and in males treated with the combination in the ratio 1:2.

Macroscopic observation showed a localised or generalised hair loss in high dose males and females treated with the combination in the ratio 1:1 and 1:2. Dark areas of variable extension were seen in the stomach of some mid- and high dose male animals treated with the combination in the ratio 1:1 and 1:2.

Microscopic observations showed possibly treatment-related changes in the stomach and kidneys of the groups treated with the high doses of the combination in the ratio 1:1 and 1:2. The two groups showed no significant difference in the changes observed or in the severity levels. Mucosal ulceration and/or erosion were observed in the stomach of high dose animals receiving the combination in the ratio 1:1, 1:2 or Lercanidipine alone. Inflammatory reaction was seen in the submucosa of mid- and/or high-dose animals treated with the two combinations and Lercanidipine alone. Some animals treated with the low dose of Lercanidipine alone were



also affected. The incidence of inflammatory lesions was lower in the females. An increased incidence of nephropathy, characterized by tubule basophilia, protein casts, thickening of the basal membrane, fibrosis, tubular atrophy, was observed in the kidneys of animals treated with the high doses of either combinations or the single test items, with a dose related trend. Presence of inflammatory cell infiltration was observed in all groups, with a higher incidence in the animals treated with the high doses of both combinations. Cortical mineralization was observed in the high dose animals treated with the two combinations. Hair follicle atrophy was seen in some of the skin samples taken from high dose animals receiving the two combinations, where hairloss was seen at the macroscopic examination.

Results indicated that the combination of 3 mg/kg/day of Lercanidipine and 6 mg/kg/day of Enalapril, could be considered the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL).

**LERCANNIDIPINE-ENALAPRIL - 13 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS FOLLOWED BY 6 WEEKS RECOVERY PERIOD (Rec 15/2375- TX 0088)**

The toxicity and toxicokinetic profile of Lercanidipine at the dose levels of 3, 8 and 24 mg/kg/day in association with Enalapril at the dose levels of 6, 16 and 48 mg/kg/day, after daily oral administration for 13 weeks in rats, as well as recovery from any treatment-related effect during a treatment-free period of 6 weeks, have been investigated.

Increased incidence of hairloss, reduced body weight and food consumption were seen in mid- and/or high dose animals. A statistically significant increase in plasma urea was seen in all treated groups, both males and females.

Changes in organ weights (increased ovaries weight in high dose females, increased kidneys weight in mid- and high dose males and females) were observed after 13 weeks of treatment. The relative kidneys weight was still increased in high dose males after the recovery period. Increased incidence and severity of interstitial chronic inflammation and tubular cell basophilia were seen in the cortical region of the kidneys of treated males, killed at the end of the treatment period, when compared to controls, a difference which was



	<p>considered incidental at the completion of the microscopic evaluation of the kidneys. There was no relevant difference in renal pathology in treated animals when compared to controls after the recovery period. Increased severity of pigmentation, from slight to mild, was observed in the spleen in mid- and high dose females, killed at the end of the treatment period when compared to controls. This change was again increased in females, of the same groups, killed after 6 weeks of recovery. On the basis of the results obtained in this study, it can be concluded that the combination of 8 mg/kg/day of Lercanidipine and 16 mg/kg/day of Enalapril was in general well tolerated, while the combination of 3 mg/kg/day of Lercanidipine and 6 mg/kg/day of Enalapril could be considered the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL).</p>
<p>3) Genotoxicity: in vitro</p>	<p><b>Bacterial Mutation Assay (Rec 15/2375-TX 0208)</b></p> <p>Lercanidipine in association (ratio 1:2) with a batch of Enalapril containing 5 % (w/w) Enalapril diketopiperazine (DKP) was examined for the ability to induce gene mutations in tester strains of <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>, as measured by reversion of auxotrophic strains to prototrophy. The purpose of this study was to qualify batch specific impurity. The five tester strains TA1535, TA1537, TA98, TA100 and WP2 <i>uvrA</i> were used. Experiments were performed in the absence and presence of metabolic activation, using liver S9 fraction. Two main experiments were performed. In the Main Assay I, 5000, 2500, 1250, 625, and 313 µg/plate of Lercanidipine and Enalapril + DKP combination was assayed. An additional lower concentration of 156 µg/plate was added with TA1537 and TA100 tester strains in the absence of S9 metabolism. No relevant increases in revertant numbers were observed, therefore all Main Assay II treatments included a preincubation step. Dose-levels of 5000, 2500, 1250, 625, and 313 µg/plate were assayed with all tester strains both in the absence and presence of S9 metabolic activation. An additional concentration of 156 µg/plate was added with TA1535, TA1537 and TA100 tester strains in the absence of S9 metabolism and with TA1535 in its presence. Treatments following pre-incubation proved to be more toxic than</p>



standard treatments with all strains showing toxicity at varying levels, and in most cases, at a number of doses. Precipitation was noted in both experiments at the end of the incubation period at the highest concentration tested. The precipitate did not interfere with the scoring. Lercanidipine and Enalapril with DKP combination, in a 1:2 ratio, did not induce two fold increases in the number of revertant colonies in the plate incorporation or preincubation assay, at any dose-level, in any tester strain, in the absence or presence of S9 metabolism.

It was concluded that Lercanidipine in association (ratio 1:2) with a batch of Enalapril containing 5 % (w/w) DKP did not induce reverse mutation in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* under the reported experimental conditions.

**Mutation in L5178Y TK<sup>±</sup> Mouse lymphoma Cells (Rec 15/2375-TX 209)**

Lercanidipine in association (ratio 1:2) with a batch of Enalapril containing 5 % (w/w) Enalapril diketopiperazine (DKP) was examined for mutagenic, clastogenic and aneugenic effects by assaying for the induction of 5-trifluorothymidine resistant mutants in mouse lymphoma L5178Y cells after *in vitro* treatment (in the absence and presence of S9 metabolic activation) using a fluctuation method.

A preliminary cytotoxicity assay was performed. Both in the absence and presence of S9 metabolic activation, the maximum concentration of 1250 µg/ml and a wide range of lower dose-levels of 625, 313, 156, 78.1, 39.1, 19.5, 9.77 and 4.88 µg/ml of Lercanidipine and Enalapril + DKP mixture, was assayed. Upon addition of the test item to the cultures precipitate was observed at the two highest dose-levels. At the end of the 3-hour treatment period, precipitate was present at three highest concentrations.

In the absence of S9 metabolism, using a short treatment time, a dose-related toxicity was observed reducing survival to 49% of the concurrent negative control at the highest concentration tested. After 24-hour treatment, no cells survived at the two highest concentrations. Marked toxicity was observed at 313 µg/ml reducing survival to 11% of the concurrent negative control. The next lower

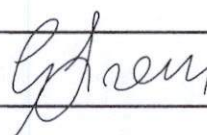


	dose-level (156 µg/ml) yielded 23% relative survival. In the presence of S9 metabolic activation, moderate toxicity was observed at highest dose-levels reducing survival to 39% at 313 µg/ml. Two independent assays for mutation at the TK locus were performed using dose-levels ranging from 19.5 to 1250 µg/ml of Lercanidipine and Enalapril with DKP mixture. No dose-response, no mutant frequency above those seen in the concurrent negative control or historical background ranges was observed following treatment with Lercanidipine and Enalapril combination in the absence or presence of S9 metabolism. It was concluded that the Lercanidipine in association (ratio 1:2) with a batch of Enalapril containing 5% (w/w) DKP did not induce mutation in mouse lymphoma L5178Y cells after <i>in vitro</i> treatment in the absence or presence of S9 metabolic activation, under the reported experimental conditions. Therefore, by this method gene mutation, clastogenic and aneugenic effects can be excluded.
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	N.A
4) Carcinogenicity:	N.A.
Long-term studies	
Short- or medium-term studies	
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	N.A.
Fertility and early embryonic development	
Embryotoxicity	
Prenatal and postnatal toxicity	
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	
6) Local Tolerance	N.A.
7) Additional Toxicity Studies:	N.A.
Antigenicity (production of antibodies)	
Immunotoxicity	
Mechanistic studies	
Dependence	
Metabolites toxicity	
Impurities toxicity	<b>4 week DKP qualification study (Rec 15/235 -TX 204)</b>  The toxicity of Lercanidipine at the dose levels of 3 and 24 mg/kg/day in association (ratio 1:2) with a batch of Enalapril containing 5% (w/w) of the impurity ethyl (2s)-2- [(3S,8aS)-



	<p>3-methyl-1,4-dioxo-octahydropyrrolo[1,2a]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoate (enalapril diketopiperazine = EDKP) after daily oral administration for 4 weeks in rats has been investigated. The only relevant findings were an increased incidence of damaged whiskers in the low and high dose females and reduced body weight and food consumption in high dose animals.</p> <p>A slight anaemia was observed in high dose males and treated females. A minor increase in glucose and slight decreases in sodium and chloride were seen in high dose males and/or females. Increased incidence of nephropathy, represented by cortical interstitial chronic inflammation, tubular cell basophilia and tubular dilatation, was seen in the kidneys of treated males receiving 24 mg/kg/day of Lercanidipine in association with Enalapril (ratio 1:2), when compared with controls. This renal change could be considered possibly related to the treatment. S-Lercanidipine and R-Lercanidipine, as well as Enalapril and Enalaprilat were observed in the plasma from all treated animals, indicating that the test items were absorbed and that the animals received increasing systemic exposure to the test items that increased with increasing dose. The exposure was maintained through the period of treatment.</p> <p>The findings observed in this study are coherent with the already observed ones in the previous 4 week toxicity study in rats with the combination of Lercanidipine and Enalapril at the same dose levels (REC 15/2375-IT-TX 0064). Therefore the impurity enalapril diketopiperazine = EDKP is to be considered qualified.</p>
Other	
5. Preclinical study conclusions	<p>The effects of treatment of Lercanidipine and Enalapril, alone and combined, on cardiovascular parameters were evaluated in a model of acute renal hypertension in anesthetized rats that mimics the renovascular hypertension in conscious animals, and in renal hypertensive dogs. The combination of the two drugs induced an additive antihypertensive effect, being the decrease in diastolic blood pressure higher than that induced by Lercanidipine and Enalapril alone. On the basis of the results obtained in two repeated dose toxicological study, it can be concluded that the test items were absorbed and that the animals received systemic</p>



	exposure to the test items. The combination of 8 mg/kg/day of Lercanidipine and 16 mg/kg/day of Enalapril was in general well tolerated, while the combination of 3 mg/kg/day of Lercanidipine and 6 mg/kg/day of Enalapril, could be considered the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL). In addition, it has been confirmed that the possible presence of the degradation product DKP up to 5% of the initial fixed Enalapril amount does not change the safety profile of the combination, with regard to reported toxicology and genotoxicity studies.
Applicant (registration certificate holder)	
	(signature) 
	(full name)

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

\

КОПІЯ  
ВІД  




# ЗВІТ

## про доклінічні дослідження

14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Леркамен® АПФ 20/20
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➤ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➤ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Вплив комбінації лерканідипіну та еналаприлу на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень оцінювали на двох моделях ниркової гіпертензії.</p> <p><b>ВПЛИВ ЛЕРКАНІДИПІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ ПІД АНЕСТЕЗІЄЮ (Rec 15/235-FAR 121)</b></p> <p>Вплив лікування лерканідипіном та еналаприлом, як в якості монотерапії, так і в комбінації, на параметри серцево-судинної системи оцінювали на моделі гострої ниркової артеріальної гіпертензії у тварин під наркозом, яка імітує реноваскулярну гіпертензію у тварин у свідомості. Щурам під анестезією з нормальним тиском та односторонньою нефректомією проводили ішемію нирок (протягом двох годин) та реперфузію (протягом однієї години) у контрольній частині нирки. Наслідком цієї двосторонньої нефректомії (хірургічна + функціональна) було підвищення артеріального тиску, опосередковане ангіотензином, під час реперфузії, викликане масивним вивільненням PRA з ішемованої нирки.</p> <p>Двогодинна ішемія нирки, що залишилася, у односторонньо нефректомованих щурів не викликала впливу на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень: вихідні значення, зареєстровані через 1 годину після закінчення хірургічного втручання, і значення, зареєстровані після двох годин ішемії, були дуже подібними.</p> <p>Реперфузія нирки, що залишилася, спричинила швидке підвищення артеріального тиску, яке досягло піку через 5 хвилин після повторного відкриття ниркової артерії та тривало приблизно 1 годину. Пізніше значення артеріального тиску були приблизно на 30% вищими за вихідні значення.</p> <p>Як лерканідипін, так і еналаприл викликали зниження артеріального тиску, яке було паралельним та статистично відмінним від діастолічного артеріального тиску, та спонтанне зниження артеріальної гіпертензії в контрольній групі. Антигіпертензивний ефект, викликаний обома препаратами, був подібним і статистично не відрізнявся один від одного. Коли лерканідипін та еналаприл застосовували разом (10</p>



мкг/кг + 100 мкг/кг відповідно), вони спричиняли швидке, значне зниження артеріального тиску, негайно припиняючи гіпертензію, спричинену ішемією. Антигіпертензивний ефект, викликаний комбінацією, виявився синергічним, з вищою та статистично різною ефективністю, ніж у кожного окремого препарату. Реперфузія нирки, що залишилася, спричинила збільшення частоти серцевих скорочень, ймовірно, через центральну та/або периферичну симпатичну стимуляцію ангіотензину II, спричинену підвищенням вивільненням реніну внаслідок ішемії нирки. Лікування еналаприлом не збільшувало частоту серцевих скорочень, тоді як лерканідипін спричиняв таке підвищення. Поєднання двох сполук зменшувало збільшення частоти серцевих скорочень, викликане лерканідипіном. Значення PRA, виміряні наприкінці протоколу експерименту, становили:  $51,9 \pm 8,1$  нг АІ/мл (n=6) для еналаприлу,  $53,7 \pm 11,5$  нг АІ/мл (n=4) для лерканідипіну,  $40,5 \pm 9,1$  нг АІ/мл для комбінації речовин та  $36,0 \pm 6,7$  нг АІ/мл (n=7) для плацебо. Не було статистичної різниці між групами, була помічена лише тенденція до зниження значень у групі, що отримувала комбінацію речовин.

#### **ВПЛИВ ЛЕРКАНІДИПІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ У СОБАК З НИРКОВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В СВІДОМОСТІ (Rec 15/235-FAR 122)**

Вплив лікування лерканідипіном та еналаприлом, як в якості монотерапії, так і в комбінації, на параметри серцево-судинної системи оцінювали у собак з нирковою гіпертензією.

Хронічна стійка гіпертензія була викликана у 4 самців собак породи Бігль (віком 12-15 місяців, вагою 10-11 кг) шляхом двостороннього звуження ниркової артерії відповідно до методу Гольдבלата «гіпертензія двох нирок з двома затискачами».

Використовували собак з хронічною фазою гіпертензії (через 3 місяці після звуження нирки), коли їхній артеріальний систолічний тиск становив близько 160 мм рт.ст., а діастолічний 120 мм рт.ст., з частотою серцевих скорочень 80 ударів/хв.

Введення плацебо не спричинило жодних змін артеріального тиску та частоти серцевих скорочень через 6 годин експериментального запису.

Еналаприл при пероральному введенні в дозі 3 мг/кг викликав незначне зниження артеріального тиску (як систолічного, так і діастолічного), яке статистично відрізнялося від групи плацебо лише для діастолічного тиску через 60 - 150 хвилин після введення ( $p < 0,01$  через 60, 90 та 120 хв і  $p < 0,05$  через 150 хв). Еналаприл не викликав істотної зміни частоти серцевих скорочень. Лерканідипін (0,5 мг/кг) спричиняв тривале зниження артеріального тиску: систолічний артеріальний тиск знижувався приблизно на 15%, а діастолічний – приблизно на 25% на піку ефекту (через 1-1,5 год після прийому). Антигіпертензивний ефект статистично



	<p>відрізнявся від контрольної групи через 30 хв - 4 год після введення (<math>p &lt; 0,01</math> для всіх показників часу, за винятком <math>p &lt; 0,05</math> для САТ через 4 години); діастолічний артеріальний тиск також значно знижувався через 15 хвилин після застосування (<math>p &lt; 0,01</math> порівняно з плацебо). Антигіпертензивний профіль лерканідипіну супроводжувався рефлекторною тахікардією через 45 - 120 хвилин (<math>p &lt; 0,01</math> порівняно з вихідними значеннями через 45, 60, 90 та 120 хвилин; <math>p &lt; 0,01</math> порівняно з плацебо через 45, 60 та 90 хвилин). Комбіноване введення двох препаратів викликало адитивний антигіпертензивний ефект, головним чином на діастолічний артеріальний тиск: систолічний артеріальний тиск знизився на 18%, а діастолічний артеріальний тиск на 35% на піку ефекту (через 1 год після прийому). Антигіпертензивний ефект статистично відрізнявся (<math>p &lt; 0,01</math>) від контрольної групи та від вихідних значень через 30 хвилин - 4 години після введення. Діастолічний артеріальний тиск значно знижувався (<math>p &lt; 0,01</math>) також через 15 хвилин після введення. Комбіноване застосування обох препаратів спричиняло збільшення частоти серцевих скорочень, подібне до того, яке викликало лерканідипін окремо.</p>
2) Вторинна фармакодинаміка	Не зазначено
3) Фармакологія безпеки	Не зазначено
4) Фармакодинамічні взаємодії	Не зазначено
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Було розроблено та підтверджено три аналітичні методи РХ/МС-МС.</p> <p>Дослідження № Rec 15/2375-ІТ-РК 0221 і Rec 15/2375-ІТ-РК 0235 для вимірювання рівнів еналаприлу (ЕЛ) та еналаприлату (ЕТ) у плазмі щурів у присутності лерканідипіну (L).</p> <p>Дослідження Rec 15/2375-ІТ-РК 0060 для стереоселективного визначення енантіомерів лерканідипіну (S-L, R-L) у присутності ЕЛ та ЕТ. Оцінюваними параметрами були: селективність, лінійність, прецизійність, правильність, межа кількісного визначення, ефективність екстракції та стабільність. Ці аналітичні методи були застосовані для дослідження токсикокінетики в 4- та 13-тижневому токсикологічному дослідженні на щурах.</p>
2) Всмоктування	<p><b>4-ТИЖНЕВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ЩУРАХ (Rec 15/2375-ТХ 0064)</b></p> <p>S-Лерканідипін і R-Лерканідипін, а також Еналаприл і Еналаприлат спостерігалися в плазмі всіх тварин, які отримали лікування, що вказує на те, що досліджувані речовини поглиналися і що тварини отримували системний вплив досліджуваних речовин, який зростав зі збільшенням дози. Жодних ознак системного накопичення або індукції після 4 тижнів лікування не спостерігалось. Максимальна концентрація в плазмі (С<sub>max</sub>) як S-лерканідипіну, так і R-лерканідипіну, а також еналаприлу та еналаприлату зазвичай спостерігалася через 0,5 або 1,5 години після введення</p>



досліджуваного препарату ( $t_{max}$ ). Енантіомер R-Лерканідипін мав вищі рівні в плазмі, а також значення AUC у всіх групах порівняно з S-Лерканідипіном. Значення  $C_{max}$  та розрахованої площі під кривою концентрації (AUC<sub>0-24h</sub>) для S- та R-лерканідипіну пропорційно корелювали до дози в усіх діапазонах доз, показуючи широку варіабельність при найвищому рівні дози (24 мг/кг/ день). Максимальна концентрація еналаприлу та еналаприлату в плазмі ( $C_{max}$ ) зазвичай спостерігалася через 0,5-1,5 години після введення досліджуваного препарату ( $t_{max}$ ) за деякими винятками, що вказує на швидке перетворення еналаприлу в еналаприлат. Загалом рівні метаболіту еналаприлату були вищими порівняно з еналаприлом. AUC<sub>0-24h</sub> для еналаприлу плюс еналаприлат пропорційно корелювали з дозою лише в діапазоні доз від 3 до 24 мг/кг/день. У самок щурів при застосуванні найвищої дози 48 мг/кг/день концентрації були вищими, ніж очікувалося.  $C_{max}$  для еналаприлу та еналаприлату зростала зі збільшенням рівнів дози, але збільшення не завжди було пропорційним дозі, хоча була виявлена значна лінійна кореляція.

### **13-ТИЖНЕВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ЩУРАХ (Rec 15/2375-TX 0088)**

Обидва енантіомери лерканідипіну, S-лерканідипіну та R-лерканідипіну, а також еналаприл та його активний метаболіт еналаприлат були виявлені в плазмі всіх груп лікування, що вказує на те, що досліджувані речовини поглиналися, і тварини отримували системний вплив досліджуваних речовин. Отримані дані вказують на те, що тварини зі збільшенням дози піддавалися впливу зростаючої кількості вихідної сполуки/метаболіту. Вплив зберігався протягом усього періоду лікування.

Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) як S-лерканідипіну, так і R-лерканідипіну спостерігалася через 1,5-3 години після введення досліджуваного препарату ( $t_{max}$ ). Для енантіомеру R-лерканідипіну було отримано вищі рівні та значення AUC у плазмі порівняно з S-лерканідипіном. Розраховані значення площі під кривою концентрації (AUC<sub>0-24 год</sub>) для S- та R-лерканідипіну на 13-му тижні збільшувалися зі збільшенням рівня дози. Загалом це збільшення було більш ніж пропорційним між найнижчою та середньою дозами та пропорційним між середньою та найвищою дозами. Істотної різниці між AUC у самців та самок не спостерігалася.

Максимальна концентрація еналаприлу в плазмі ( $C_{max}$ ) спостерігалася через 0,5 або 1,5 години після введення досліджуваного препарату ( $t_{max}$ ). Значення  $t_{max}$  метаболіту еналаприлату було виявлено через 0,5-1,5 години після прийому (за винятком  $t_{max}$  3 години для самців, яким вводили середню дозу на 14-й день та  $t_{max}$  через 8 годин для самців, яким вводили середню дозу на 13-му тижні), що вказує на швидке перетворення еналаприлу в еналаприлат. Рівні метаболіту



	еналаприлату в плазмі були значно вищими порівняно з еналаприлом. У самців спостерігалися вищі рівні еналаприлату, ніж у самок. На 13-му тижні розраховані значення площі під кривою концентрації (AUC <sub>0-24год</sub> ) для еналаприлу та еналаприлату були вищими порівняно зі значеннями через 14 та 28 днів.
3) Розподіл	Не зазначено
4) Метаболізм	Не зазначено
5) Виведення	Не зазначено
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не зазначено
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Не зазначено
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Не зазначено
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>Два дослідження токсичності повторних доз (4 та 13 тижнів), в яких порівнювали окремі компоненти з комбінаціями, проводили на щурах з метою перевірити відсутність токсикологічних ефектів, спричинених взаємодією двох препаратів.</p> <p><b>ЛЕРКАНІДИПІН – ЕНАЛАПРИЛ - 4-ТИЖНЕВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ЩУРАХ (Rec 15/2375-TX 0064)</b></p> <p>Лерканідипін застосовували протягом 4 тижнів у дозах 3, 8 та 24 мг/кг/добу разом з еналаприлом у двох різних комбінаціях (співвідношення 1:1 та 1:2). Дві додаткові групи отримували лерканідипін у низьких та високих дозах в якості монотерапії, 3 та 24 мг/кг/день, тоді як інші дві групи отримували еналаприл у низьких та високих дозах в якості монотерапії, 3 та 48 мг/кг/день.</p> <p>Протягом періоду лікування під час спостережень, які проводилися щодня після введення дози, жодних ознак реакції на лікування не спостерігалося.</p> <p>Збільшення частоти випадіння хутра спостерігалося під час щотижневих спостережень у самців та самок, які отримували комбінацію препаратів у високій дозі у співвідношенні 1:1 та 1:2.</p> <p>Маса тіла самців, які отримували високу дозу комбінованого препарату у співвідношенні 1:1, була знижена порівняно з контрольною групою з 15 дня до кінця дослідження. Зниження маси тіла спостерігалося на 22 день у самців, які отримували високу дозу комбінованого препарату у співвідношенні 1:2, і на 8 день у самок, які отримували високу дозу лерканідипіну в якості монотерапії. Зменшення споживання їжі порівняно з контрольною групою спостерігалося у тварин, які отримували високі дози комбінації лерканідипіну та еналаприлу у співвідношенні 1:1 та 1:2, для самців і самок протягом 1-го тижня та для самців також протягом 2-го тижня лікування.</p> <p>Зменшення споживання їжі також спостерігалося у самок, які отримували монотерапію лерканідипіном у високих дозах.</p> <p>Протягом 4-го тижня лікування не було зареєстровано порушень з боку органів зору, пов'язаних з лікуванням.</p>



У тварин, які отримували високі дози комбінації лерканидипіну та еналаприлу, у співвідношенні 1:1 та/або 1:2, спостерігали знижені значення деяких параметрів, пов'язаних з червоними кров'яними клітинами.

Біохімічний аналіз крові показав підвищені значення аспартатамінотрансферази у окремих тварин, які отримували високу дозу комбінації у співвідношенні 1:1, співвідношенні 1:2 і монотерапію лерканидипіном. У самців та самок щурів спостерігалися нестійкі зміни рівнів креатиніну в плазмі; підвищення рівнів у самців, які отримували монотерапію лерканидипіном у високих дозах, і зниження рівнів у самок, які отримували обидві комбінації у середній або високій дозі. Хоча загалом у діапазоні хронологічних даних, зниження рівня електролітів у плазмі крові, натрію, калію, кальцію та/або хлориду, спостерігалось у самців, які отримували високі дози комбінації 1:1 або монотерапію лерканидипіном у високих дозах, і майже в усіх групах самок. У одного самця, який отримував комбінацію у високій дозі у співвідношенні 1:1, спостерігався високий рівень тригліцеридів, а також помітне збільшення сечовини та креатиніну.

Збільшення об'єму сечі, а також вищі за контрольні рівні білірубину та уробіліногену були зареєстровані у деяких тварин в групі застосування високої дози. Кінцева маса тіла була зменшена порівняно з контролем у самців, що отримували високі дози обох комбінацій, а також у самців, що отримували високі дози лерканидипіну в якості монотерапії.

У масі органів спостерігалися такі зміни: збільшення абсолютної та/або відносної маси нирок у самців та самок, які отримували комбінацію препаратів у високій дозі у співвідношенні 1:1 і 1:2, а також у самців та самок, які отримували лерканидипін у високих дозах. Збільшення абсолютної та відносної маси печінки у самок, які отримували високі дози лерканидипіну в якості монотерапії. Зменшення абсолютної та відносної маси серця у самців та самок, які отримували еналаприл у високих дозах, а також у самців, які отримували комбінацію у співвідношенні 1:2.

Макроскопічне обстеження показало локалізовану або генералізовану втрату хутра у самців та самок, які отримували комбінацію у високих дозах у співвідношенні 1:1 та 1:2. Темні зони різної довжини спостерігалися в шлунку деяких самців, що отримували комбінацію в середній та високій дозах у співвідношенні 1:1 та 1:2.

Мікроскопічні спостереження показали, можливо пов'язані з лікуванням зміни в шлунку та нирках у групах, які отримували високі дози комбінації у співвідношенні 1:1 та 1:2. У двох групах не спостерігалось істотної різниці в спостережуваних змінах або в рівнях тяжкості. Виразки та/або ерозії слизової оболонки спостерігалися у шлунку тварин, які отримували високі дози препарату у співвідношенні 1:1,



1:2 або тільки лерканідипін.

Запальну реакцію спостерігали в підслизовій оболонці тварин, які отримували дві комбінації та монотерапію лерканідипіном в середній та високій дозі. Деякі тварини, які отримували монотерапію лерканідипіном в низькій дозі, також мали такі зміни.

Частота запальних уражень у самок була нижчою. Підвищена частота нефропатії, що характеризується базофілією канальців, скупченням білка, потовщенням базальної мембрани, фіброзом, атрофією канальців, спостерігалася в нирках тварин, які отримували високі дози комбінацій або окремих досліджуваних речовин, залежно від дози. Наявність запальної клітинної інфільтрації спостерігалася в усіх групах, з більшою частотою у тварин, які отримували високі дози обох комбінацій. Кортикальна мінералізація спостерігалася у тварин, які отримували високі дози двох комбінацій. Атрофія волосяного фолікула була помічена в деяких зразках шкіри, взятих у тварин, які отримували дві комбінації, і у яких при макроскопічному дослідженні спостерігалася випадання хутра.

Результати показали, що комбінацію лерканідипіну в дозі 3 мг/кг/день та еналаприлу в дозі 6 мг/кг/день можна вважати комбінацією, що не викликає небажаних явищ (NOAEL).

**ЛЕРКАНІДИПІН - ЕНАЛАПРИЛ - 13-ТИЖНЕВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ЩУРАХ З ПОДАЛЬШИМ 6-ТИЖНЕВИМ ПЕРІОДОМ ВІДНОВЛЕННЯ (Rec 15/2375-TX 0088)**

Досліджували токсичність та токсикокінетичний профіль лерканідипіну в дозах 3, 8 та 24 мг/кг/добу разом з еналаприлом у дозах 6, 16 та 48 мг/кг/добу після щоденного перорального прийому протягом 13 тижнів у щурів, а також відновлення від будь-якого ефекту, пов'язаного з лікуванням, протягом періоду без лікування, який тривав 6 тижнів.

Підвищена частота випадіння хутра, зниження маси тіла та споживання їжі спостерігалися у тварин, які отримували середню та/або високу дозу. Статистично значуще підвищення рівня сечовини в плазмі спостерігалася в усіх групах лікування, як у самців, так і у самок.

Зміни маси органів (збільшення маси яєчників у самок, які отримували високі дози, збільшення маси нирок у самців та самок, які отримували середні та високі дози) спостерігалися через 13 тижнів лікування. У самців, що отримували високі дози, після періоду відновлення відносна вага нирок все ще збільшувалася. Підвищення частоти та тяжкості інтерстиціального хронічного запалення та канальцевої клітинної базофілії спостерігалася в кортикальному відділі нирок самців, які отримували лікування та яких умертвили наприкінці періоду лікування, порівняно з контрольною групою. Після завершення мікроскопічного дослідження нирок різниця вважається випадковою. Істотної різниці в



	<p>патології нирок у тварин, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою після періоду одужання не спостерігалось. Підвищена порівняно з контрольною групою вираженість пігментації, від незначної до легкої, спостерігалася в селезінці у самок, що отримували середню та високу дози та яких умертвили наприкінці періоду лікування. Ця зміна знову посилювалася у самок тих же груп, убитих після 6 тижнів одужання. На підставі результатів, отриманих у цьому дослідженні, можна зробити висновок, що комбінація лерканідипіну в дозі 8 мг/кг/добу та еналаприлу в дозі 16 мг/кг/добу загалом добре переносилася, тоді як комбінація лерканідипіну в дозі 3 мг/кг /день та еналаприлу в дозі 6 мг/кг/день можна вважати комбінацією, яка не викликає небажаних явищ (NOAEL).</p>
<p>3) Генотоксичність: in vitro</p>	<p><b>Аналіз бактеріальних мутацій (Rec 15/2375-TX0208)</b> Лерканідипін у поєднанні (співвідношення 1:2) із серією еналаприлу, що містить 5% (мас./мас.) еналаприлу дикетопіперазину (ДКП), перевіряли на здатність індукувати генні мутації в тестових штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Escherichia coli</i>, як виміряно реверсією від ауксотрофних штамів до прототрофних. Метою цього дослідження було визначити специфічну домішку серії. Використовували п'ять тестових штамів TA1535, TA1537, TA98, TA100 та WP2 uvr A. Експерименти проводили за відсутності та наявності метаболічної активації з використанням печінкової фракції S9. Було проведено два основних експерименти. У основному аналізі I аналізували комбінації лерканідипіну та еналаприлу + ДКП в дозі 5000, 2500, 1250, 625 та 313 мкг/планшет. До тестових штамів TA1537 та TA100 за відсутності метаболізму S9 додавали додаткову речовину в низькій дозі 156 мкг/планшет. Релевантного збільшення кількості ревертентів не спостерігалось, тому всі види лікування Основного аналізу II включали етап попередньої інкубації. Рівні дози 5000, 2500, 1250, 625 та 313 мкг/планшет були проаналізовані з усіма тестовими штамми як за відсутності, так і за наявності метаболічної активації S9. Додаткову дозу 156 мкг/планшет додавали з тестовими штамми TA1535, TA1537 та TA100 за відсутності метаболізму S9 та з штамом TA1535 у його присутності. Лікування після попередньої інкубації виявилось більш токсичним, ніж стандартне лікування, причому всі штамми виявляли токсичність на різних рівнях і в більшості випадків при кількох дозах. В обох експериментах наприкінці інкубаційного періоду спостерігалось випадання осаду при найвищій досліджуваній концентрації. Осад не заважав підрахунку. Комбінація лерканідипіну та еналаприлу з ДКП у співвідношенні 1:2 не призвела до подвійного збільшення кількості ревертантних колоній у планшеті або аналізі попередньої інкубації з використанням будь-якого рівня дози, будь-якому тестового штамму, за відсутності чи присутності метаболізму S9.</p>



Було зроблено висновок, що лерканідипін у поєднанні (співвідношення 1:2) з серією еналаприлу, що містить 5 % (мас./мас.) ДКП, не викликав зворотних мутацій у *Salmonella typhimurium* та *Escherichia coli* за описаних експериментальних умов. 22

**Мутація в клітинах лімфоми миші лінії L5178Y ТК+/- (Rec 15/2375-TX 209)**

Лерканідипін у поєднанні (співвідношення 1:2) із серією еналаприлу, що містить 5% (мас./мас.) еналаприлу дикетопіперазину (ДКП), перевіряли на наявність мутагенних, кластогенних та анеугенних ефектів за допомогою аналізу індукції стійких до 5-трифтортимідину мутантів у клітинах лімфоми миші лінії L5178Y після обробки *in vitro* (за відсутності та наявності метаболічної активації S9) методом флуктуації.

Було проведено попередній аналіз на цитотоксичність. Аналіз проводили як за відсутності, так і за наявності метаболічної активації S9, при максимальній концентрації 1250 мкг/мл та широкому діапазоні концентрацій при застосуванні нижчих доз 625, 313, 156, 78,1, 39,1, 19,5, 9,77 та 4,88 мкг/мл лерканідипіну та Аналізували суміш еналаприл + ДКП. Після додавання досліджуваного препарату в двох найвищих дозах до культур спостерігалось утворення осаду. Наприкінці 3-годинного періоду обробки осад спостерігався у трьох найвищих концентраціях.

За відсутності метаболізму S9, використовуючи короткий час обробки, спостерігалась залежна від дози токсичність, яка зменшувала виживаність до 49% від поточного негативного контролю при найвищій досліджуваній концентрації. Після 24-годинної обробки в двох найвищих концентраціях жодна клітина не вижила. Помітна токсичність спостерігалась при застосуванні дозі 313 мкг/мл, знижуючи виживаність до 11% від поточного негативного контролю. Застосування наступної нижчої дози (156 мкг/мл) продемонструвало 23% відносного виживання. За наявності метаболічної активації S9 помірна токсичність спостерігалась при застосуванні найвищих доз, знижуючи виживаність до 39% при використанні дози 313 мкг/мл. Були проведені два незалежні аналізи на мутацію в локусі ТК з використанням доз від 19,5 до 1250 мкг/мл лерканідипіну та еналаприлу з сумішню ДКП. Після обробки комбінацією лерканідипіну та еналаприлу за відсутності або присутності метаболічної активації S9 не спостерігалось жодної відповіді на дозу, частоти мутацій, які перевищували частоту, що спостерігалися в паралельному негативному контролі або хронологічних вихідних діапазонах. Було зроблено висновок, що у зазначених експериментальних умовах лерканідипін у поєднанні (співвідношення 1:2) з серією еналаприлу, що містить 5% (мас./мас.) ДКП, не викликав мутації в клітинах лімфоми миші лінії L5178Y після обробки *in vitro* за відсутності або присутності метаболічної



	активації S9. Таким чином, за допомогою цього методу можна виключити генну мутацію, кластогенні та анеугенні ефекти.	<b>23</b>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не зазначено	
4) Канцерогенність	Не зазначено	
Довгострокові дослідження		
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості		
Додаткові дослідження		
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не зазначено	
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток		
Пренатальна і постнатальна токсичність		
Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія		
6) Місцева переносимість	Не зазначено	
7) Додаткові дослідження токсичності	Не зазначено	
Антигенність (утворення антитіл)		
Імунотоксичність		
Дослідження механізмів дії		
Лікарська залежність		
Токсичність метаболітів		
Токсичність домішок	<p><b>4-тижневе кваліфікаційне дослідження ДКП (Rec 15/235 -TX 204)</b></p> <p>Токсичність лерканидипіну в дозах 3 та 24 мг/кг/день у поєднанні (співвідношення 1:2) з серією еналаприлу, що містить 5 % (мас./мас.) домішки етил (2s)-2- [(3S,8aS)-3-метил-1,4-діоксо-октагідропіроло[1,2a]піразин-2-іл]-4-фенілбутаноат (еналаприл дикетопіперазин = ЕДКП) було досліджено після щоденного перорального введення протягом 4 тижнів у щурів. Єдиними значущими висновками були підвищена частота пошкоджених вусів у самок, які отримували низьку та високу дози, і зниження маси тіла та споживання їжі у тварин, які отримували високу дозу.</p> <p>Незначна анемія спостерігалася у самців і самок, які отримували високі дози. Незначне підвищення рівня глюкози та невелике зниження рівня натрію та хлориду спостерігалася у самців та/або самок, що отримували високі дози. У нирках самців, які отримували лерканидипін в дозі 24 мг/кг/добу в комбінації з еналаприлом (співвідношення 1:2), спостерігалася підвищення частоти нефропатії, представленої корковим інтерстиціальним хронічним запаленням, базофілією канальців та дилатацією канальців при порівнянні з контрольною групою. Такі зміни з боку нирок можна вважати можливо пов'язаними з лікуванням. S-лерканидипін та R-лерканидипін, а також еналаприл та еналаприлат спостерігалися в плазмі всіх тварин, які отримували лікування, що вказує на поглинання досліджуваних речовин та отримання тваринами</p>	



	<p>системного впливу досліджуваних речовин, який зростає зі збільшенням дози. Вплив зберігалася протягом усього періоду лікування.</p> <p>Результати, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами, які вже спостерігалися в попередньому 4-тижневому дослідженні токсичності на щурах з комбінацією леркандипіну та еналаприлу в тих самих дозах (REC 15/2375-IT-TX 0064). Тому домішку еналаприл дикетопіперазин = ЕДКП слід вважати кваліфікованою.</p>
Інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Вплив лікування леркандипіном та еналаприлом, як в якості монотерапії, так і в комбінації, на параметри серцево-судинної системи оцінювали на моделі гострої ниркової гіпертензії у щурів під наркозом, яка імітує реноваскулярну гіпертензію у тварин у свідомості та у собак з нирковою гіпертензією. Комбінація двох препаратів спричинила додатковий антигіпертензивний ефект, тобто зниження діастолічного артеріального тиску було вищим, ніж те, що спостерігалось при застосуванні леркандипіну та еналаприлу в якості монотерапії. На основі результатів, отриманих у токсикологічному дослідженні з двома повторними дозами, можна зробити висновок, що досліджувані речовини всмоктувалися та тварини отримували системний вплив досліджуваних речовин. Комбінація леркандипіну в дозі 8 мг/кг/день та еналаприлу в дозі 16 мг/кг/день загалом добре переносилася, тоді як комбінація леркандипіну в дозі 3 мг/кг/день та еналаприлу в дозі 6 мг/кг/день може вважатися комбінацією, що не викликає утворення небажаних явищ (NOAEL). Крім того, було підтверджено, що можлива присутність продукту розпаду ДКП в кількості до 5% від початкової фіксованої кількості еналаприлу не змінює профіль безпеки комбінації з огляду на зареєстровані дослідження токсикології та генотоксичності.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(Підпис) _____</p> <p><i>/підпис/</i></p> <p>(ПІБ) Джорджіо Сіроні</p>

{Порядок змінено новим Додатком 29 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}



### Clinical study report №1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	Lerkamen® ACE 20/20
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg
3. Manufacturer	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy
4. Studies conducted:	yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	<p>FIXED DRUG COMBINATION</p> <p>CHANGES REQUIRING NEW REGISTRATION</p> <p>Changes in strength, pharmaceutical form and route of administration:</p> <p>➤ change or add new strength/dilution</p>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p><b>An international multicentre, randomized, parallel group, double blind trial to evaluate different dose combinations of Lercanidipine and Enalapril in comparison with each component administered alone and with placebo in patients with essential hypertension</b></p> <p>Rec 15/2375-IT-CL-0336 (EudraCT No.: 2009-015988-13)</p>
6. Phase of clinical trial	II
7. Period of clinical trial	from till 12 March 2010 to 02 March 2011
8. Countries, where clinical trial has been conducted	France, Germany, Italy, Poland, Russia, Spain, and Ukraine.
9. Number of trial subjects	<p><u>planned</u>: 990 subjects</p> <p><u>actual</u>: 1638 subjects screened, and 1039 subjects randomized</p>
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>The primary objective was to evaluate the optimal dose combinations of lercanidipine (L) and enalapril (E) as initial treatment of subjects with moderate essential hypertension.</p> <p>The secondary objectives were to evaluate the combinations of lercanidipine and enalapril compared to the single components and with placebo in terms of efficacy, safety and tolerability.</p>
11. Clinical trial design	International, multicenter, randomized double-blind (DB), placebo-controlled,

КОПИЯ  
ВІД  






	parallel group trial in subjects with moderate hypertension.
12. Main inclusion criteria	Subjects of either sex, aged 18 to 75 years (inclusive), with moderate essential hypertension (Grade 2) with office sitting diastolic BP (SDBP) at trough (24 ± 2 hours after dosing) between 100 and 109 mmHg (inclusive) and office sitting systolic blood pressure (SSBP) at trough < 180 mmHg after a 2 week placebo Run in Period. Home BP was measured in the week before baseline in order to exclude subjects with isolated office hypertension (i.e. patients with DBP at home < 85 mmHg).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Combination therapy with lercanidipine and enalapril (L10/E10, L10/E20, L20/E10, L20/E20).</p> <p>One capsule (size 00 hard gelatin, red opaque) taken orally once daily, encapsulating 1 or 2 tablets of lercanidipine 10 mg (Zanidip, Recordati, Italy) and 1 tablet of enalapril 10 mg or 20 mg (Xanef. MSD, The Netherlands).</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Lercanidipine (L10, L20), Enalapril (E10, E20), Placebo.</p> <p>One capsule (size 00 hard gelatin, red opaque) taken orally once daily, encapsulating either 1 or 2 tablets of lercanidipine 10 mg (Zanidip, Recordati, Italy) or 1 tablet of enalapril 10 mg or 20 mg (Xanef. MSD, The Netherlands) or placebo (lactose monohydrate 80 mesh).</p>
15. Concomitant therapy	<p><u>Permitted concomitant medication:</u></p> <p>Paracetamol (acetaminophen) at recommended doses, occasional NSAID use was allowed if given for 7 days' duration and not within 4 days of scheduled visit, oral contraception, stable low-dose aspirin therapy (325 mg/day), sympathomimetic nasal sprays and oral decongestants, but not within 2 days of a study visit, stable dose of allopurinol, stable doses of HMG-CoA reductase inhibitors (e.g. pravastatin, Short courses of antibiotics for acute illnesses (2 weeks), stable thyroid replacement therapy, stable</p>

KOPIS  
BLSHA



	hormone replacement therapy in post-menopausal women, once daily multivitamins
16. Criteria for evaluation efficacy	Office SDBP and SSBP measured at trough (24 ± 2 hours post-dose);  Home blood pressure measured in the week before baseline and study end.
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events (AE), heart rate, difference between sitting and standing BP, electrocardiogram (ECG), and laboratory tests (including assessment of abnormal values).
18. Statistical methods	<p>Analysis populations:</p> <p>ITT: defined as all randomized subjects with at least 1 evaluable BP taken at office after baseline during the DB Treatment Period;</p> <p>PP: defined as all subjects included in the ITT population who did not have a major protocol deviation; Safety population: defined as all randomized subjects who took at least 1 dose of DB study drug.</p> <p>Subject disposition, demography, medical history, prior and concomitant medications, and safety variables (including incidence of clinical and laboratory AEs, vital signs, ECG and abnormal laboratory test results) were summarized by descriptive statistics.</p> <p>The primary efficacy variable was the change from baseline in mean trough (24 ± 2 hours after dosing) SDBP taken at office after 10 weeks of DB treatment.</p> <p>The secondary efficacy variables were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The change from baseline in mean trough (24 ± 2 hours after dosing) SSBP taken at office after 10 weeks of DB treatment;</li> <li>• Normalization rates for BP &lt; 140/90 mmHg and BP &lt; 130/80 mmHg;</li> <li>• Responder rates for SDBP &lt; 90 mmHg or reduction of SDBP ≥ 10 mmHg and SSBP &lt; 140 mmHg or</li> </ul>

КОПИЯ  
ВЛРП

*[Handwritten signature]*



	<p>reduction of SSBP <math>\geq 20</math> mmHg;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The change from baseline in home BP (DBP and SBP).</li> </ul> <p>Analysis was performed by using an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment and centers as main effects and baseline value as a covariate. In addition, response surface modeling was also used to determine the optimal dose combination(s) of lercanidipine and enalapril.</p>
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic and baseline characteristics were similar among all treatment groups. Subjects in the ITT population were equally divided among males (47.9%) and females (52.1%), and most of subjects were Caucasian (99.4%). The mean (SD) age was 53.9 (9.95) years; 13.3% of subjects were aged 65 years or older. The mean (SD) BMI was 29.86 (4.960), with most patients being overweight and 40% obese.</p> <p>Overall, the mean (SD) baseline office SDBP was 103.1 (2.88) mmHg and SSBP was 159.3 (10.35) mmHg. Baseline office SDBP and SSBP measurements were similar among all treatment groups.</p> <p>Corresponding values for home DBP were 94.8 (6.13) mmHg and for home SBP 148.9 (12.02) mmHg.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>The adjusted mean change from Baseline at Endpoint (ITT population) in office SDBP at trough (<math>24 \pm 2</math> hours after dosing) show that subjects treated with all dose combinations (L10/E10, L10/E20, L20/E10, L20/E20) had significantly greater reductions in SDBP compared with subjects treated with placebo (<math>P &lt; 0.001</math>, <math>P = 0.003</math>, <math>P &lt; 0.001</math>, and <math>P &lt; 0.001</math>, respectively). Less consistent results were observed with enalapril and lercanidipine monotherapy.</p> <p>Clinically relevant differences were observed between subjects treated with L20/E20 (-15.2 mmHg) in comparison with subjects treated with E20 alone (-11.3 mmHg, <math>P = 0.004</math>) and L20 alone (-13.0 mmHg, <math>P = 0.092</math>). Similar results were</p>

KONDA  
BORJA

*[Handwritten signature]*



observed in the PP population.

The main secondary variable was the change from baseline in mean SSBP taken at the office at trough (24 ± 2 hours after dosing) after 10 weeks of DB treatment. As in results for the primary variable, all dose combinations (L10/E10, L10/E20, L20/E10, and L20/E20) had significantly greater reductions in SSBP compared with the subjects treated with placebo (P=0.002, P=0.001, P<0.001, and P<0.001, respectively). Again clinically relevant differences were observed between subjects treated with L20/E20 (-19.2 mmHg) compared with subjects treated with L20 alone (-13.0 mmHg, P=0.002) and E20 alone (-15.3 mmHg, P=0.055). Similar results were observed in the PP population.

Readings at home were available before and after treatment in 854/1025 patients. As expected a lower placebo effect was observed and all active treatments resulted superior to placebo in reducing both DBP and SBP measured at home. Also in this case, clinically relevant differences were observed between L20/E20 and L20mg (P=0.081 for DBP and P=0.002 for SBP) and E20 mg (P=0.053 for DBP and P=0.021 for SBP).

Normalization to a blood pressure of less than 140/90 mmHg was achieved by a higher percentage of subjects treated with combination therapy than with placebo. The percentage of subjects that reached normalization of less than 130/80 mmHg was low across all treatment groups. A significant increase in the responder rates for SDBP (75%) and SSBP (71%) was observed with L20/E20 mg over placebo (P<0.001) and both monotherapies (P<0.01).

KODI  
SIVATA



21. Safety results

The following safety conclusion can be drawn from the study:

- ✓ All study drugs were safe and well tolerated; no clinically meaningful safety issues were raised during the study. Overall, 240 subjects (23.2%) reported a total of 348 TEAEs, but only eighty six subjects (8.3%) had a TEAE that was considered product related (possibly, probably, or definitely related to study drug).
- ✓ The most frequently occurring related TEAEs were cough, tachycardia, and headache. Cough, a typical side effect of ACE inhibitors, occurred mainly with E20 alone (4 subjects; 3.6%) or in combination with L10 (6 patients, 5.1%), but was reported by only 2 subjects (1.7%) in the L20/E20 mg group. The percentage of patients who reported tachycardia or palpitations was highest in the L20 mg group (7 subjects; 6.2%); however, combination therapy with L20/E20 mg reduced this expected side effect of calcium channel blockers (1 subject: 0.9%). The percentage of patients who reported headache ranged from 0.0% to 2.6%. Only one patient (0.9%) reported headache in the L20/E20 group.
- ✓ The incidence of peripheral oedema, a typical dose-related side effect of calcium antagonists, was low in all groups. It occurred in 2 patients (1.8%) treated with L20, while no cases were reported in L20/E20 group. No increased risk of dizziness or hypotension was observed with combination therapy.
- ✓ Overall, there were 18 subjects (1.7%) with a TEAE that led to withdrawal from the study. There was no apparent difference among the treatment groups in the number of patients who withdrew from the study because of TEAEs.
- ✓ Serious AEs were reported by a total of 5 subjects (0.5%), one SAE

КОПИЯ  
В СРП

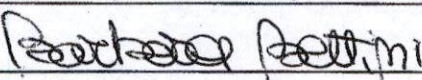


	<p>each. Two of the subjects were in the placebo treatment group, 1 subject was in the L10/E20 mg treatment group, and 2 subjects were in the L20/E20 mg treatment group. One death occurred from a pre existing condition of acute leukemia. All of the SAEs were considered not related to study drug.</p> <p>✓ There were no clinically meaningful changes for any of the laboratory parameters, heart rate, difference between standing and sitting BP or ECGs in any of the treatment groups.</p>
--	--

KODIA  
BLSWA

*[Handwritten signature]*



22. Conclusion (summary)	This study was performed in patients with moderate hypertension with sustained (in and out of the office) high blood pressure values and with a high prevalence of people overweight and obese. In this population, only combination therapy proved to be more effective than placebo in reducing both office blood pressure at trough and blood pressure measurements taken at home. The greatest effect was observed with L20/E20: this combination was consistently more effective than lercanidipine or enalapril monotherapy.
Applicant (registration certificate holder)	<p data-bbox="742 638 1276 716"></p> <p data-bbox="742 716 1276 772">(signature)</p> <p data-bbox="742 772 1276 824">BARBARA BETTINI</p> <p data-bbox="742 824 1276 862">(full name)</p>

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

KOTIS  
BETINI





**Clinical study report №2**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Lerkamen® ACE 20/20
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg
3. Manufacturer	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy
4. Studies conducted:	yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	<p>FIXED DRUG COMBINATION</p> <p>CHANGES REQUIRING NEW REGISTRATION</p> <p>Changes in strength, pharmaceutical form and route of administration:</p> <p>➤ change or add new strength/dilution</p>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p><b>Bioequivalence study of a fixed combination versus a combination of marketed tablets of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg). Open, randomised, single-dose, three-sequence, three-period, crossover trial, according to a replicated design, in healthy volunteers. Pivotal study</b></p> <p>Rec 15/2375-IT-PK0394 (EudraCT No.: 2011-005880-26) Amendment no. 1 dated 14-Mar-2012</p>
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	<p>Study initiation date: 11-Apr-2012</p> <p>Study completion date: 13-Jun-2012</p>
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	<p><u>Planned</u>: 54 healthy volunteers</p> <p><u>Actual</u>: 52 subjects completed</p>
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary objective: To demonstrate the bioequivalence of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg) administered in single dose concomitantly as a fixed combination or as a combination of marketed tablets of the two drugs in healthy subjects.</p> <p>Secondary objective: To evaluate the safety and tolerability of the test drug formulation in healthy subjects compared to the marketed formulations.</p>

KULIP  
BISHA

*[Handwritten signature]*



11. Clinical trial design	Randomised, open label, three-sequence, three-period cross-over study, according to a replicated design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects (age $\geq$ 45 to $\leq$ 64 years). Body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m <sup>2</sup> . Physical exam, vital signs, ECG and laboratory tests in the normal range (abnormalities accepted if not clinically relevant).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	One tablet of the test formulation, containing lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg. Oral administration.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	One tablet of the marketed formulation containing lercanidipine HCl 20 mg (Lerdip <sup>®</sup> 20 mg) plus one tablet of the marketed formulation containing enalapril maleate 20 mg (Xanef <sup>®</sup> 20 mg). Oral administration.
15. Concomitant therapy	No prescription or non-prescription drugs were permitted while the subjects participated in the study, except when necessary to treat an adverse event or in case of rescue medication. If an analgesic was required, paracetamol 1 g/day was preferred.
16. Criteria for evaluation efficacy  Criteria for evaluation PK parameters	Not applicable being a BE study.  Analyses of lercanidipine enantiomers, enalapril and enalaprilat in the plasma samples were performed by means of validated LC-MS/MS methods. From plasma concentrations vs time profiles, the following PK parameters were assessed: C <sub>max</sub> , AUC <sub>t</sub> , AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , λ <sub>z</sub> and t <sub>1/2</sub> for S- and R-lercanidipine, enalapril and enalaprilat. C <sub>max</sub> and AUC <sub>t</sub> for S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were the primary PK parameters.
17. Criteria for evaluation safety	Monitoring for the occurrence of adverse events (AEs) and changes in physical examination, vital signs, ECGs, clinical laboratory tests.
18. Statistical methods	Statistical analysis consisted in individual data listings and descriptive statistics. Descriptive statistics were performed on PK parameters of each analyte. ANOVA of C <sub>max</sub> , AUC <sub>t</sub> and AUC <sub>∞</sub> were

KUTIP  
B  
A

*Bohle*



carried out on the logarithmically transformed data. The 90% standard confidence interval (CI) limits were calculated by geometric means based on logarithmic transformation of the intra-individual ratios of  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$  and  $C_{max}$  for enalapril, enalaprilat and S-lercanidipine.  $t_{max}$  was evaluated in a descriptive way.  
 Statistical analyses on  $AUC_t$  and on  $C_{max}$  of S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were performed in order to demonstrate the bioequivalence (CI for the ratio within 80%-125%).

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

Summary of demographic characteristics:

		Total (N=54)
Age (years)	Mean (SD)	54.1 (5.5)
Height (cm)	Mean (SD)	170.8 (8.7)
Weight (kg)	Mean (SD)	75.94 (11.16)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	25.97 (2.73)
Gender - male	n (%)	26 (48.1%)
female	n (%)	28 (51.9%)
White	n (%)	54 (100%)

20. Efficacy results  
  
 Pharmacokinetic results

Not applicable being a bioequivalence study

Ratios for AUC (both  $AUC_t$  and  $AUC_{\infty}$ ) for S- and R-lercanidipine were near 100% for the comparison of the test formulation vs reference formulation. The 90% CIs were fully included in the bioequivalence range of 80% to 125%. For  $C_{max}$  the ratios were about 110% and the 90% CI was again fully included in the 80% to 125% range.

Ratios for AUC (both  $AUC_t$  and  $AUC_{\infty}$ ) and  $C_{max}$  for enalapril and enalaprilat were near 100% for the comparison of the test vs reference formulation. The 90% CIs were all fully included in the bioequivalence range of 80% to 125%.

KOTTA  
BIPPA



21. Safety results

A single dose of 20 mg lercanidipine HCl and 20 mg enalapril maleate administered as a fixed combination or as free combination (reference product) was well tolerated.

KOTIR  
BIPWA

*[Handwritten signature]*



22. Conclusion (summary)	<p>The new fixed (test) formulation is bioequivalent to the free (reference) combination of the marketed tablets.</p> <p>Systemic exposure to the lercanidipine enantiomers from the fixed combination was similar to that of the free combination. CIs for the comparison of AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> between the test and the reference formulation were fully included in the acceptance range (80-125%) for lercanidipine enantiomers.</p> <p>Systemic exposure to enalapril and enalaprilat from the fixed combination was again similar to that of the free combination. CIs of AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were fully included in the acceptance range (80-125%) for enalapril and enalaprilat when comparing the test formulation with the reference formulation.</p> <p>According to the pharmacodynamic effect of lercanidipine and enalapril, decreases in systolic and diastolic blood pressure were observed after both treatments.</p> <p>Most laboratory parameters were normal. No consistent trend was seen when comparing post-dose with screening values. Post-dose ECGs showed no clinically significant findings.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p><u>Barbara Bettini</u> (signature)</p> <p><u>BARBARA BETTINI</u> (full name)</p>

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





## Clinical study report N°3

1. Name of medicinal product (registration certificate N°, if available )	Lerkamen® ACE 20/20
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg
3. Manufacturer	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy
4. Studies conducted:	yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered.	FIXED DRUG COMBINATION  CHANGES REQUIRING NEW REGISTRATION  Changes in strength, pharmaceutical form and route of administration:  ➤ change or add new strength/dilution
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<b>Interaction study between lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg in single dose in healthy volunteers.</b> Rec 15/2375-IT-PK0337 (EudraCT No.: 2009-016942-21) Amendment II dated 19-Apr-2010
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	Study initiation date: 04-Jan-2010 Study completion date: 23-Apr-2010
8. Countries, where clinical trial has been conducted	France
9. Number of trial subjects	Planned: 48 healthy volunteers Actual: 49 subjects included
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary objective: To investigate the pharmacokinetics (PK) of both drugs administered singly and as free combination in order to assess the effect of lercanidipine on enalapril PK parameters and vice versa following single oral administration of the two drugs in healthy volunteers.  Secondary objective: To investigate the safety and tolerability of drugs administered as free combination.
11. Clinical trial design	Randomised, open label, three-way, three period cross-over according to a repeated Latin squares design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female volunteers (age ≥ 45 to ≤ 65 years).



AMIA  
BIPHA





	<p>Body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Physical exam, vital signs, ECG and laboratory tests in the normal range (laboratory abnormalities accepted if not clinically relevant).</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>One tablet of the marketed formulation containing lercanidipine HCl 20 mg (Zaneditip<sup>®</sup> 20 mg) plus one tablet of the marketed formulation containing enalapril maleate 20 mg (Renitec<sup>®</sup> 20 mg). Oral administration.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Reference (R1): One tablet of the marketed formulation containing lercanidipine HCl 20 mg (Zaneditip<sup>®</sup> 20 mg);</p> <p>Reference (R2): One tablet of the marketed formulation containing enalapril maleate 20 mg (Renitec<sup>®</sup> 20 mg).</p> <p>Oral administrations.</p>
15. Concomitant therapy	<p>No prescription or non-prescription drugs were permitted while the subjects participated in the study, except when necessary to treat an adverse event or in case of rescue medication.</p> <p>Paracetamol 1 g/day was administered for subjects having required an analgesic treatment.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Not applicable being a PK study.</p>
Criteria for evaluation PK parameters	<p>Analyses of lercanidipine enantiomers, enalapril and enalaprilat in the plasma samples were performed by means of validated LC-MS/MS methods. From plasma concentrations vs time profiles, the following PK parameters were assessed: C<sub>max</sub>, AUC, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub> and t<sub>1/2</sub> for S- and R-lercanidipine, enalapril and enalaprilat.</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>Monitoring for the occurrence of adverse events (AEs) and changes in physical examination, vital signs, ECGs, clinical laboratory tests</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical analysis consisted in individual data listings and descriptive statistics.</p> <p>ANOVA of C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub> and λ<sub>z</sub> were carried out on the logarithmically transformed data. The 90% standard confidence interval limits for relative treatment differences between free combination product and lercanidipine or</p>

*Handwritten signature*



enalapril alone was calculated by geometric means based on logarithmic transformation of the intra-individual ratios of  $C_{max}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$  and  $\lambda_z$ . Analysis of  $t_{max}$  was based on the non-parametric method and 90% CI (confidence intervals) for median differences between test and reference were also calculated. Statistical analysis on  $C_{max}$  and  $AUC_t$  was performed in order to demonstrate that the difference between the combination of the two drugs and each single drug administered alone was lower than 20% (i.e. CI for the ratio within 0.80-1.25). If higher difference was observed, but lower than 30% (i.e., CI for the ratio within 0.70-1.43), it was considered not clinically significant.

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

Summary of demographic characteristics:

Criteria	Statistics	All (N=49)
Age (years)	N	49
	Mean±SD	54.9±6.0
	SEM	0.9
	Min/Median/Max	46/55.0/64
Female	N(%)	25(51.0)
Male	N(%)	24(49.0)
Height (cm)	N	49
	Mean±SD	167.46±8.75
	SEM	1.25
	Min/Median/Max	149.5/167.00/186.0
Weight (kg)	N	49
	Mean±SD	67.71±10.67
	SEM	1.52
	Min/Median/Max	43.2/67.30/101.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N	49
	Mean±SD	24.03±2.37
	SEM	0.34
	Min/Median/Max	19.3/24.10/29.2
Caucasian	N(%)	49(100.0)

20. Efficacy results

Not applicable being a PK study.

Pharmacokinetic results

Summary of statistical tests for Test (L 20 mg + E 20 mg) vs R1 (L 20 mg):

Parameter	S-Lercanidipine	R-Lercanidipine
AUClast	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction
AUCinf	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction
Cmax	Non clinically significant PK interaction	Non clinically significant PK interaction
Tmax	No difference	No difference
$\lambda_z$	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction

Summary of statistical tests Test (L.20 mg + E 20 mg) vs R2 (E 20 mg):

Parameter	Enalapril	Enalaprilat
AUClast	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction
AUC $\infty$	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction
Cmax	Non clinically significant PK interaction	Lack of PK interaction
Tmax	No difference	No difference
$\lambda_z$	Lack of PK interaction	Lack of PK interaction

KOTTA  
S/LENA



<p>21. Safety results</p>	<p>No serious AEs were reported during this study and 17/49 (34.7%) subjects reported the occurrence of 33 AEs. All were mild to moderate in intensity.</p>
---------------------------	---

~~KOTIS~~  
CMA

*[Handwritten signature]*



22. Conclusion (summary)	<p>This study was carried out in 49 healthy volunteers. One subject was withdrawn from the study and 48 subjects completed the study without major protocol deviation.</p> <p>Statistically analysis on Test product (L 20 mg + E 20 mg) vs R1 (L 20 mg) and R2 (E 20 mg) showed no PK interaction between lercanidipine and enalapril for <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{\infty}</math> and <math>\lambda_z</math>, since 90% CIs for the ratios were within pre-specified criteria for bioequivalence (within 0.80-1.25 range). No significant difference for <math>T_{max}</math> were shown, as far as a not clinically significant PK interaction for <math>C_{max}</math> was observed since 90% CIs for the ratios were within the "a priori criteria", 0.70-1.43 range.</p> <p>Vital signs showed a significant lowering effect on systolic and diastolic blood pressure expected for this type of drug (especially with the co-administration). All values returned to within the normal range at the end of the study.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p><u>Barbara Bettini</u> (signature) <u>BARBARA BETTINI</u> (full name)</p>

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





### Clinical study report №4

45

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	Lerkamen® ACE 20/20
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg
3. Manufacturer	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy
4. Studies conducted:	yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	FIXED DRUG COMBINATION  ➤ changes requiring new registration ➤ change or add new strength/dilution
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<b>Bioequivalence study of a fixed combination versus a combination of marketed tablets of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg) in single dose in healthy volunteers</b> Rec 15/2375-IT-PK0354 (EudraCT No.: 2010-020145-28) Amendment I dated 30-Aug-2010
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	Study initiation date: 19-Aug-2010 Study completion date: 08-Oct-2010
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	<u>Planned</u> : 52 healthy volunteers <u>Actual</u> : 52 subjects completed
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary objective: To demonstrate the bioequivalence of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg) administered in a single dose concomitantly as a fixed combination or as a combination of marketed tablets of the two drugs in healthy subjects.  Secondary objective: To evaluate the safety and tolerability of the test drug formulation in healthy volunteers compared to the marketed formulations.
11. Clinical trial design	Randomised, open label, two-way, two period cross-over according to a repeated Latin squares design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female volunteers (age ≥ 45 to ≤ 65 years). Body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m <sup>2</sup> . Physical exam, vital signs, ECG and laboratory tests in the normal range.

KOD  
BIPA



	<p>Negative qualitative screen for drug abuse in urine and alcohol breath test.</p> <p>Female with pregnancy test negative and using a contraception method except if postmenopausal for more than 2 years or sterilised for more 3 months. Sterilisation of the partner was accepted.</p> <p>Supine-standing SBP/DBP <math>\geq</math> 110/70 mmHg</p> <p>Supine-standing pulse <math>\geq</math> 50 - <math>\leq</math> 90 bpm.</p> <p>Volunteers underwent test for orthostatic hypotension: blood pressure was not to register a decrease of more than 30 mmHg for systolic or a decrease of more than 20 mmHg for diastolic or an increase in pulse rate of more than 20 bpm or showed symptoms of hypotension. Otherwise, they were to be excluded from the study.</p> <p>ECG: PR interval 110 - 220 ms; QRS 75 - 120 ms, QTc interval <math>\leq</math> 440 ms for men and women.</p> <p>QTc values <math>\geq</math> 450 ms automatically detected were manually recalculated.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	One tablet of the formulation containing lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg. Oral administration.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	One tablet of the marketed formulation containing lercanidipine HCl 20 mg (Zanedip® 20 mg) plus one tablet of the marketed formulation containing enalapril maleate 20 mg (Xanef® 20 mg). Oral administration.
15. Concomitant therapy	<p>Not permitted to use any drugs (except sexual hormone replacement therapy, thyroid hormone replacement therapy and/or paracetamol 1 gram/day) whatsoever within 14 days, except for the strong inhibitors and/or inducers where 21 days were requested, prior to the planned first drug administration.</p> <p>No prescription or non-prescription drugs were permitted while the subjects participated in the study, except when necessary to treat an adverse event or in case of rescue medication.</p> <p>If an analgesic was required, paracetamol 1 g/day was preferred.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	Not applicable being a BE study.
Criteria for evaluation PK parameters	Analyses of lercanidipine enantiomers,



	<p>enalapril and enalaprilat in the plasma samples were performed by means of validated LC-MS/MS methods. From plasma concentrations vs time profiles, the following PK parameters were assessed: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math> and <math>t_{1/2}</math> for S- and R-lercanidipine, enalapril and enalaprilat. <math>C_{max}</math> and <math>AUC_t</math> for S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were the primary PK parameters.</p>																											
17. Criteria for evaluation safety	Monitoring for the occurrence of adverse events (AEs) and changes in physical examination, vital signs, ECGs, clinical laboratory tests.																											
18. Statistical methods	<p>Statistical analysis consisted in individual data listings and descriptive statistics. Descriptive statistics were performed on PK parameters of each analyte. Results were presented as mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV%), median, minimum (Min) and maximum (Max) values and geometric mean.</p> <p>ANOVA of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> and <math>AUC_{\infty}</math> were carried out on the logarithmically transformed data. The model considered effects for treatment, period, sequence and subject within sequence. The 90% standard confidence interval limits for relative treatment differences between test and reference formulation were calculated by geometric means based on logarithmic transformation of the intra-individual ratios of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math> and <math>\lambda_z</math>. For <math>t_{max}</math> a non-parametric Hodges-Lehmann estimate of the between-treatment difference was derived together with the corresponding non-parametric confidence interval according to Moses.</p> <p>Statistical analysis on <math>C_{max}</math> and <math>AUC_t</math> of S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were performed in order to demonstrate the bioequivalence (CI for the ratio within 0.80-1.25).</p>																											
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Summary of demographic characteristics:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Sex</th> <th colspan="2">Race</th> <th colspan="2">Smoker</th> </tr> <tr> <th>Female</th> <th>Male</th> <th>caucasian</th> <th>no</th> <th>yes</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>52</td> <td>42</td> <td>101</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>screening</td> <td>46.21</td> <td>53.81</td> <td>100.01</td> <td>80.81</td> <td></td> <td>19.21</td> </tr> </tbody> </table>		Sex		Race		Smoker		Female	Male	caucasian	no	yes		n	24	26	52	42	101	19	screening	46.21	53.81	100.01	80.81		19.21
	Sex		Race		Smoker																							
	Female	Male	caucasian	no	yes																							
n	24	26	52	42	101	19																						
screening	46.21	53.81	100.01	80.81		19.21																						



		number	minimum	median	maximum	arithm. mean	standard deviation	coefficient of variation
Age [years]	52	45	55.5	65	55.11	6.4	12	
Body Weight [kg]	52	51.2	74.6	107	74.72	10.32	13.81	
Height [cm]	52	147	171.5	189	171.2	9.2	5.4	
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	52	20.6	25.35	30	25.4	2.3	9.07	

20. Efficacy results

Pharmacokinetic results

Not applicable being a PK study.

Summary of statistical tests for lercanidipine:

Parameter	S-lercanidipine			R-lercanidipine		
	N	Ratio T/R	90% Confidence Interval	N	Ratio T/R	90% Confidence Interval
AUC(0-t <sub>z</sub> )	51	81.65%	(74.02%,90.05%)	51	81.87%	(74.20%,90.32%)
AUC(0-∞)	51	81.88%	(74.43%,90.06%)	51	82.21%	(74.71%,90.46%)
C <sub>max</sub>	51	77.33%	(67.51%,88.57%)	51	76.28%	(66.83%,87.06%)
t <sub>max</sub>	51	0.00h <sup>a</sup>	(0.00h, 0.25h) <sup>a*</sup>	51	0.25h <sup>a</sup>	(0.00h, 0.50h) <sup>a*</sup>

<sup>a</sup>: nonparametric evaluation. <sup>\*</sup>: difference

The relative bioavailability T/R (based on AUC<sub>(0-tz)</sub>) was 82% for S-lercanidipine and R-lercanidipine. However, 90% CI for the ratio were not fully included within the bioequivalence range of 80% to 125%. The corresponding ratio for C<sub>max</sub> (T/R) was 77% and 76%, respectively and the CIs were outwith the bioequivalence limits.

Summary of statistical tests for enalapril and enalaprilat:

Parameter	Enalapril			Enalaprilat		
	N	Ratio T/R	90% Confidence Interval	N	Ratio T/R	90% Confidence Interval
AUC(0-t <sub>z</sub> )	51	101.38%	(97.74%,105.13%)	51	100.49%	(96.74%,104.38%)
AUC(0-∞)	49	101.53%	(97.79%,105.40%)	51	100.36%	(96.68%,104.17%)
C <sub>max</sub>	51	103.60%	(98.30%,109.18%)	51	98.46%	(92.93%,104.30%)
t <sub>max</sub>	51	0.0 h <sup>a</sup>	(0.0h, 0.0h) <sup>a*</sup>	51	0.0 h <sup>a</sup>	(0.0h, 0.0h) <sup>a*</sup>

<sup>a</sup>: nonparametric evaluation. <sup>\*</sup>: difference

Bioequivalence criteria were met for both substances; the relative bioavailability (based on AUC<sub>(0-tz)</sub>) was 101% for enalapril and 100% for enalaprilat. The corresponding ratio for C<sub>max</sub> (T/R) was 104% and 98.5%, respectively and the CIs were within the bioequivalence limits.



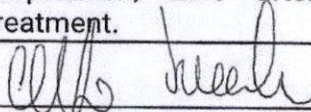
## 21. Safety results

In total 66 AEs occurred in 28 subjects. After Treatment T 33 AEs occurred in 22 subjects. After Treatment R 33 AEs occurred in 15 subjects. After Treatment T 26 AEs, after Treatment R 23 adverse events were evaluated as drug-related. 9 subjects experienced AEs after both treatments. Related AEs comprised headache, dizziness, somnolence, fatigue, cough, tachycardia, circulatory collapse, erythema, diarrhoea, abdominal discomfort, abdominal pain upper, constipation, flatulence, nausea and vomiting. Most AEs were mild or moderate in intensity and were evaluated as probably or possibly drug-related. No serious AEs occurred.

Clinically relevant decreases in systolic and diastolic blood pressure were observed after both treatments. Minimal values were measured 4 and 6 hours after drug administration. Most ECGs recorded were within normal ranges. No clinically relevant abnormalities were detected.





22. Conclusion (summary)	<p>Systemic exposure to the lercanidipine enantiomers (<math>AUC_{(0-tz)}</math> and <math>C_{max}</math>) from the fixed (T) combination was lower compared to that of the free (R) combination. CIs of <math>AUC_{(0-tz)}</math> and <math>C_{max}</math> were not fully included in the acceptance range (80-125%) for lercanidipine enantiomers; therefore, bioequivalence was not achieved.</p> <p>Systemic exposure to enalapril and enalaprilat (<math>AUC_{(0-tz)}</math> and <math>C_{max}</math>) from the fixed (T) combination was similar to that of the free (R) combination. CIs of <math>AUC_{(0-tz)}</math> and <math>C_{max}</math> were fully included in the acceptance range (80-125%) for enalapril and enalaprilat; therefore, bioequivalence was achieved.</p> <p>In conclusion the fixed combination formulation of 20 mg lercanidipine·HCl plus 20 mg enalapril maleate should not be considered bioequivalent to the tablets of lercanidipine·HCl 20 mg (Zanedip® 20mg) and enalapril maleate 20 mg (Xanef® 20 mg).</p> <p>The tolerability of a combination of lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg administered as a single oral dose to healthy subjects was satisfactory in the present study. 42% of subjects reported AEs after the test preparation, 29% after the reference treatment.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature)</p> <p><u>ROBERTO PASCOATA</u></p> <p>(full name)</p>

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



**Clinical study report №5**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	Lerkamen® ACE 20/20
2. Applicant	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg
3. Manufacturer	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy
4. Studies conducted:	yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	FIXED DRUG COMBINATION  ➤ changes requiring new registration ➤ change or add new strength/dilution
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<b>Relative bioavailability study of two new fixed combination formulations versus the marketed tablets of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg). Pilot study.</b> Rec 15/2375-IT-PK0377 (EudraCT No.: 2011-002015-29) Final protocol dated 20-May-2011
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	Study initiation date: 04-Aug-2011 Study completion date: 08-Sep-2011
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	<u>Planned</u> : 24 healthy volunteers <u>Actual</u> : 24 subjects completed
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary objective: To investigate the relative bioavailability of lercanidipine HCl (20 mg) and enalapril maleate (20 mg) administered concomitantly as two new fixed combination formulations versus the free combination of marketed tablets of the two drugs in healthy subjects.  Secondary objective: To evaluate the safety and tolerability of the test drug formulations in healthy subjects compared to the marketed formulations.
11. Clinical trial design	Randomised, open label, three-way, three period cross-over according to a repeated Latin squares design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects (age ≥ 45 to ≤ 65 years). Body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m <sup>2</sup> . Physical exam, vital signs, ECG and laboratory tests in the normal range

KPIA  
PHA



	<p>(abnormalities accepted if not clinically relevant).</p> <p>Negative qualitative screen for drug abuse in urine and alcohol breath test.</p> <p>Female with pregnancy test negative and using a contraception method except if postmenopausal for more than 2 years or sterilised for more 3 months. Sterilisation of the partner was accepted.</p> <p>Supine-standing SBP/DBP <math>\geq</math> 110/70 mmHg</p> <p>Supine-standing pulse <math>\geq</math> 50 - <math>\leq</math> 90 bpm.</p> <p>Subjects underwent test for orthostatic hypotension: blood pressure was not to register a decrease of more than 30 mmHg for systolic or a decrease of more than 20 mmHg for diastolic or an increase in pulse rate of more than 20 bpm or showed symptoms of hypotension. Otherwise, they were to be excluded from the study.</p> <p>ECG: PR interval 110 - 220 ms; QRS 75 - 120 ms, QTc interval <math>\leq</math> 440 ms for men and women.</p> <p>QTc values <math>\geq</math> 450 ms automatically detected were manually recalculated.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Test 1 (A): One tablet of the formulation A, weighting 400 mg, containing lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg.</p> <p>Test 2 (B): One tablet of the formulation B, weighting 200 mg, containing lercanidipine HCl 20 mg and enalapril maleate 20 mg.</p> <p>Oral administrations.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>One tablet of the marketed formulation containing lercanidipine HCl 20 mg (Zanedip<sup>®</sup> 20 mg) plus one tablet of the marketed formulation containing enalapril maleate 20 mg (Xanef<sup>®</sup> 20 mg).</p> <p>Oral administration.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Not permitted to use any drugs (except sexual hormone replacement therapy, thyroid hormone replacement therapy and/or paracetamol 1 gram/day) whatsoever within 14 days, except for the strong inhibitors and/or inducers where 21 days were requested, prior to the planned first drug administration.</p> <p>No prescription or non-prescription drugs were permitted while the subjects participated in the study, except when necessary to treat an adverse event or in</p>



	<p>case of rescue medication. If an analgesic was required, paracetamol 1 g/day was preferred.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy</p> <p>Criteria for evaluation PK parameters</p>	<p>Not applicable being a relative BA study.</p> <p>Analyses of lercanidipine enantiomers, enalapril and enalaprilat in the plasma samples were performed by means of validated LC-MS/MS methods. From plasma concentrations vs time profiles, the following PK parameters were assessed: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math> and <math>t_{1/2}</math> for S- and R-lercanidipine, enalapril and enalaprilat. <math>C_{max}</math> and <math>AUC_t</math> for S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were the primary PK parameters.</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>Monitoring for the occurrence of adverse events (AEs) and changes in physical examination, vital signs, ECGs, clinical laboratory tests.</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical analysis consisted in individual data listings and descriptive statistics. Descriptive statistics were performed on PK parameters of each analyte. Results were presented as mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV%), median, minimum (Min) and maximum (Max) values and geometric mean.</p> <p>ANOVA of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> and <math>AUC_{\infty}</math> were carried out on the logarithmically transformed data. The model considered effects for treatment, period, sequence and subject within sequence. The 90% standard confidence interval limits for relative treatment differences between test 1 and reference formulation and test 2 and reference formulation were calculated by geometric means based on logarithmic transformation of the intra-individual ratios of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, and <math>AUC_{\infty}</math>. For <math>t_{max}</math> a non-parametric Hodges-Lehmann estimate of the between-treatment difference was derived together with the corresponding non-parametric confidence interval according to Tukey.</p> <p>Statistical analysis on <math>C_{max}</math> and <math>AUC_t</math> of S-lercanidipine, enalapril and enalaprilat were performed in order to demonstrate the bioequivalence (CI for the ratio within 0.80-1.25).</p>



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

Summary of demographic characteristics:

		Total (N=24)
Age (years)	Mean (SD)	52.8 (4.7)
Height (cm)	Mean (SD)	172.4 (8.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	77.26 (10.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	25.95 (2.45)
Gender - male	n (%)	13 (54.2%)
female	n (%)	11 (45.8%)
Caucasian ethnicity	n (%)	24 (100%)

20. Efficacy results  
  
Pharmacokinetic results

Not applicable being a relative BA study.

Summary of statistical tests for lercanidipine:

Parameter	S-lercanidipine		R-lercanidipine	
	Ratio A/R (90% CI)	Ratio B/R (90% CI)	Ratio A/R (90% CI)	Ratio B/R (90% CI)
AUC <sub>t</sub>	101.3% (88.36%, 116.19%)	104.69% (91.29%, 120.05%)	99.52% (86.59%, 114.49%)	104.49% (90.82%, 120.20%)
AUC <sub>∞</sub>	101.1% (88.31%, 115.76%)	104.47% (91.24%, 119.60%)	99.56% (86.71%, 114.29%)	104.46% (90.98%, 119.92%)
C <sub>max</sub>	109.40% (93.86%, 128.18%)	108.19% (92.33%, 126.77%)	108.92% (93.03%, 127.51%)	108.52% (92.69%, 127.04%)

A: formulation A containing lercanidipine HCL 20 mg and enalapril maleate 20 mg, batch P516/167  
 B: formulation B containing lercanidipine HCL 20 mg and enalapril maleate 20 mg, batch P516/168  
 R: reference formulation, lercanidipine HCL 20 mg plus one tablet containing enalapril maleate 20 mg

Ratios for AUC (both AUC<sub>t</sub> and AUC<sub>∞</sub>) for S- and R-lercanidipine were near 100% for both comparisons (test formulation A vs reference and test formulation B vs reference). The 90% CIs were fully included in the bioequivalence range of 80% to 125%. For C<sub>max</sub> the ratios were near 110% for all comparisons and the 90% CIs were not fully included in the 80% to 125% range

Summary of statistical tests for enalapril and enalaprilat:

Parameter	Enalapril		Enalaprilat	
	Ratio A/R (90% CI)	Ratio B/R (90% CI)	Ratio A/R (90% CI)	Ratio B/R (90% CI)
AUC <sub>t</sub>	98.70% (93.00%, 104.74%)	104.29% (98.26%, 110.67%)	98.28% (93.36%, 103.44%)	102.78% (97.64%, 108.19%)
AUC <sub>∞</sub>	98.75% (93.12%, 104.71%)	103.33% (97.34%, 109.68%)	98.57% (93.67%, 103.71%)	102.53% (97.52%, 107.79%)
C <sub>max</sub>	103.32% (94.77%, 112.62%)	105.40% (96.68%, 114.89%)	97.86% (91.56%, 104.58%)	104.24% (97.53%, 111.40%)

Ratios for AUC (both AUC<sub>t</sub> and AUC<sub>∞</sub>) and C<sub>max</sub> for enalapril and enalaprilat were near 100% for both comparisons (formulation A vs reference and formulation B vs reference). The 90% CIs were fully included in the bioequivalence range of 80% to 125%.

KOT  
BYHA



## 21. Safety results

A single dose of 20 mg lercanidipine HCl and 20 mg enalapril maleate administered as fixed combinations (treatments A and B) or as free combination (reference product) was well tolerated.

The number of TEAEs was similar for all three formulations: 20.8% of subjects reported 6 TEAEs after treatment A, 25.0% of subjects reported 8 TEAEs after treatment B and 33.3% of subjects reported 10 TEAEs after the reference treatment. The most frequently reported TEAE was fatigue, experienced by a similar number of subjects after each formulation. There were no serious adverse events and no subject withdrew from the study due to AEs.

Laboratory assessments were mainly within the normal range. The only clinically significant abnormal findings observed at screening resulted normalized or considered not clinically relevant by the check performed prior to the start of dosing.

According to the pharmacodynamic effect of the compounds decreases in systolic and diastolic blood pressure were observed, together with a mild increase in pulse rate.

Interpretation of ECGs showed no clinically significant findings.



## 22. Conclusion (summary)

Systemic exposure to the lercanidipine enantiomers from the fixed combinations (T) was similar to that of the free combination (R). CIs for the comparison of  $AUC_t$  between the test and reference formulations were fully included in the acceptance range (80-125%) for lercanidipine enantiomers. However,  $C_{max}$  for both enantiomers was higher after administration of both tests compared to reference formulation with 90% CIs slightly exceeding the acceptance range: the ratios were near 110% with CIs slightly above the upper acceptance limit of 125% (126.8% to 128.2%).

Systemic exposure to enalapril and enalaprilat from the fixed combinations was again similar to that of the free combination. CIs of  $AUC_t$  and  $C_{max}$  were fully included in the acceptance range (80-125%) for enalapril and enalaprilat when comparing the tests with the reference formulation.

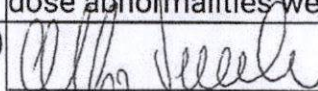
The new fixed combination formulations of 20 mg lercanidipine-HCl plus 20 mg enalapril maleate were not fully bioequivalent to the free combination of marketed tablets. However for both enantiomers  $C_{max}$  was closed to the bioequivalence, although the small sample size.

Both tests were safe and well tolerated. The number of subjects reporting TEAEs was similar for the test and the reference formulations.

According to the pharmacodynamic effect of lercanidipine and enalapril, decreases in systolic and diastolic blood pressure were observed after all three treatments.

Most laboratory parameters and ECGs were normal. No clinically relevant post-dose abnormalities were detected.

Applicant (registration certificate holder)

  
 (signature)

 КОСІВ РО ТАСКОГАНД  
 (full name)

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

КОПІЯ  
ВІРНА

ВІРНИЙ



## Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Леркамен® АПФ 20/20
2. Заявник	МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕШОНАЛ ОПЕРЕЙШОНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А., ЛЮКСЕМБУРГ
3. Виробник	РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА КІМІКА Е ФАРМАЧЕУТИКА С.П.А., ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➤ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➤ ЗМІНИ СИЛИ ДІЇ, ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТА СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ</li> <li>➤ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p><b>Міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, у паралельних групах, подвійне сліпе дослідження оцінки комбінації різних доз лерканідипіну та еналаприлу порівняно з прийомом кожного компонента окремо та прийомом плацебо у пацієнтів з есенціальною гіпертензією</b></p> <p>Rec 15/2375-IT-CL-0336 (EudraCT №.: 2009-015988-13)</p>
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 березня 2010 р. по 02 березня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Німеччина, Італія, Польща, Росія, Іспанія та Україна.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 990 суб'єктів Фактично: 1638 суб'єктів пройшли скринінг, та 1039 суб'єктів рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою було оцінити оптимальні комбінації доз лерканідипіну (L) та еналаприлу (E) в якості початкового лікування суб'єктів із помірною есенціальною гіпертензією. Вторинною метою було оцінити комбінації лерканідипіну та еналаприлу порівняно з кожним компонентом окремо та з плацебо з точки зору ефективності, безпеки та переносимості.
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване подвійне сліпе (ПС), плацебо-контрольоване, у паралельних групах клінічне дослідження за участю суб'єктів з помірною гіпертензією.
12. Основні критерії включення	Суб'єктів будь-якої статі, віком від 18 до 75 років (включно), з помірною есенціальною гіпертензією (ступінь 2) з діастолічним АТ, сидячи на робочому місці (СДАТ), виміряним при мінімальній концентрації (24 ± 2 години після прийому дози), від 100 до 109 мм рт. ст. (включно) та систолічним артеріальним тиском (ССАТ), сидячи на робочому місці, виміряним при мінімальній концентрації, < 180 мм рт. ст. після 2-тижневого періоду прийому плацебо. АТ вдома вимірювали за тиждень до вихідного рівня, щоб виключити суб'єктів із ізольованою офісною гіпертензією (тобто пацієнтів із ДАТ вдома < 85 мм рт. ст.).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Комбінована терапія лерканідипіном та еналаприлом (L10/E10, L10/E20, L20/E10, L20/E20).  Одну капсулу (тверда желатинова капсула розміром 00 червоного кольору, непрозора) приймають перорально один раз на день, що містить 1 або 2 таблетки лерканідипіну 10 мг (Занідіп, Recordati, Італія) та 1 таблетку еналаприлу 10 мг або 20 мг (Ксанеф, MSD,

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**



	Нідерланди).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лерканідипін (L10, L20), Еналаприл (E10, E20), Плацебо. Одну капсулу (тверда желатинова капсула розміром 00 червоного кольору, непрозора) приймають перорально один раз на день, що містить 1 або 2 таблетки лерканідипіну 10 мг (Занідіп, Recordati, Італія) та 1 таблетку еналаприлу 10 мг або 20 мг (Ксанеф, MSD, Нідерланди) або плацебо (лактози моногідрат 80 меш).
15. Супутня терапія	<u>Дозволені супутні препарати:</u> Парацетамол (ацетамінофен) у рекомендованих дозах, періодичне застосування НПЗЗ дозволено, якщо його застосовувати протягом 7 днів, але не протягом 4 днів після запланованого візиту, оральна контрацепція, стабільна терапія аспірином в низькій дозі (325 мг/добу), симпатоміметичні назальні спреї та оральні протинабрякові засоби, але не протягом 2 днів після візиту дослідження, стабільна доза алопуринолу, стабільні дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, провастатин, короткі курси антибіотиків при гострих захворюваннях (2 тижні), стабільна замісна терапія для лікування щитовидної залози, стабільна замісна гормональна терапія у жінок у постменопаузі, полівітаміни один раз на день.
16. Критерії оцінки ефективності	СДАТ та ССАТ, виміряні при найнижчій концентрації (24 ± 2 години після дози);  Артеріальний тиск, виміряний удома за тиждень до вихідного рівня та закінчення дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), частота серцевих скорочень, різниця між АТ у положення сидячи та стоячи, електрокардіограма (ЕКГ) та лабораторні тести (включаючи оцінку відхилень від норми).
18. Статистичні методи	<u>Аналіз популяцій:</u> ІТТ: визначається як усі рандомізовані суб'єкти з принаймні 1 оцінюваним АТ, отриманим в офісі після вихідного рівня протягом періоду лікування з подвійним засліпленням;  РР: визначається як усі суб'єкти, включені в популяцію ІТТ, які не мали серйозних відхилень від протоколу; Вибірка для оцінки безпеки: визначається як усі рандомізовані суб'єкти, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату з подвійним засліпленням.  Розташування суб'єкта, демографічні характеристики, медичний анамнез, попередні та супутні лікарські засоби та зміни безпеки (включаючи частоту клінічних та лабораторних побічних ефектів, життєво-важливі показники, ЕКГ та відхилення результатів лабораторних досліджень від норми) були узагальнені за допомогою описової статистики.  Первинною змінною ефективності була зміна середнього мінімального (24 ± 2 години після прийому) СДАТ від вихідного рівня, виміряного в офісі після 10 тижнів лікування з подвійним засліпленням.  Вторинні зміни ефективності були такими: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна середньої мінімальної концентрації (через 24 ± 2 години після прийому дози) від вихідного рівня ССАТ, виміряного в офісі після 10 тижнів лікування з подвійним засліпленням;</li> <li>• Показники нормалізації АТ &lt; 140/90 мм рт. ст. і АТ &lt; 130/80 мм рт. ст.;</li> <li>• Частота досягнення СДАТ &lt; 90 мм рт. ст. або зниження СДАТ ≥ 10 мм рт. ст. і ССАТ &lt; 140 мм рт. ст. або зниження ССАТ ≥ 20 мм рт. ст.;</li> <li>• Зміна АТ (ДАТ та САТ), виміряного вдома, порівняно з вихідним</li> </ul>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**



	<p>рівнем.</p> <p>Аналіз проводили за допомогою дисперсійного аналізу (ANCOVA), де в якості коваріанти використовували лікуванням та центрами як основні ефекти та вихідні значенням. Крім того, для визначення оптимальної комбінації доз лерканідипіну та еналаприлу також використовували моделювання поверхні відповіді.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та вихідні характеристики в усіх групах лікування були подібними. Суб'єкти в ІТТ популяції були порівну розподілені між чоловіками (47,9%) та жінками (52,1%), причому більшість суб'єктів були європеїдної раси (99,4%). Середній (СВ) вік становив 53,9 (9,95) років; 13,3% суб'єктів були у віці 65 років та старше. Середній (СВ) ІМТ становив 29,86 (4,960), більшість пацієнтів мали надлишкову вагу та 40% ожиріння.</p> <p>Загалом середній (СВ) вихідний СДАТ в офісі становив 103,1 (2,88) мм рт. ст., а ССАТ – 159,3 (10,35) мм рт. В усіх групах лікування початкові вимірювання СДАТ та ССАТ в офісі були подібними.</p> <p>Відповідні значення для ДАТ вдома становили 94,8 (6,13) мм рт. ст., а для САТ вдома 148,9 (12,02) мм рт.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Скоригована середня зміна відносно вихідного рівня в кінцевій точці (популяція ІТТ) для СДАТ в офісі при найнижчій концентрації (<math>24 \pm 2</math> години після введення дози) показує, що суб'єкти, які отримували лікування всіма комбінаціями доз (L10/E10, L10/E20, L20/E10, L20/E20) мали значно більше зниження СДАТ порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо (<math>P &lt; 0,001</math>, <math>P = 0,003</math>, <math>P &lt; 0,001</math> та <math>P &lt; 0,001</math>, відповідно). Менш послідовні результати спостерігалися при застосуванні еналаприлу та лерканідипіном в якості монотерапії.</p> <p>Клінічно значущі відмінності спостерігалися між суб'єктами, які отримували лікування L20/E20 (-15,2 мм рт. ст.) у порівнянні з суб'єктами, які отримували E20 в якості монотерапії (11,3 мм рт. ст., <math>P = 0,004</math>) та L20 (13,0 мм рт. ст., <math>P = 0,092</math>). Подібні результати спостерігалися в популяції РР.</p> <p>Основною вторинною змінною була зміна відносно вихідного рівня середнього ССАТ, вимірюного в офісі при найнижчій концентрації (<math>24 \pm 2</math> години після дозування) після 10 тижнів лікування з подвійним засліпленням. Аналогічно результатам для основної змінної, усі комбінації доз (L10/E10, L10/E20, L20/E10 та L20/E20) мали значно більше зниження ССАТ порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо (<math>P = 0,002</math>, <math>P = 0,001</math>, <math>P &lt; 0,001</math> і <math>P &lt; 0,001</math>, відповідно). Між суб'єктами, які отримували лікування L20/E20 (-19,2 мм рт. ст.) знову спостерігалися клінічно значущі відмінності порівняно з суб'єктами, які отримували L20 (-13,0 мм рт. ст., <math>P = 0,002</math>) та E20 (-15,3 мм рт. ст., <math>P = 0,055</math>) в якості монотерапії. Подібні результати спостерігалися в популяції РР.</p> <p>Показання, отримані вдома, були доступні до та після лікування у 854/1025 пацієнтів. Як і очікувалося, при застосуванні плацебо спостерігався менший ефект, і всі активні методи лікування перевершували плацебо щодо зниження як ДАТ, так і САТ, вимірюного вдома. Також у цьому випадку спостерігалися клінічно значущі відмінності між групами застосування L20/E20 та L20 мг (<math>P = 0,081</math> для ДАТ та <math>P = 0,002</math> для САТ) та E20 мг (<math>P = 0,053</math> для ДАТ та <math>P = 0,021</math> для САТ).</p> <p>Нормалізація артеріального тиску до рівня нижче 140/90 мм рт.ст. була</p>



	<p>досягнута більшим відсотком суб'єктів, які отримували комбіновану терапію, ніж плацебо. Відсоток суб'єктів, які досягли нормалізації до рівня нижче 130/80 мм рт. ст., був низьким у всіх групах лікування. Значне збільшення показників відповіді для СДАТ (75%) та ССАТ (71%) спостерігалось при застосуванні L20/E20 мг порівняно з плацебо (<math>P &lt; 0,001</math>) та обома монотерапіями (<math>P &lt; 0,01</math>).</p>
21. Результати безпеки	<p>За результатами дослідження можна зробити наступний висновок щодо безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Усі досліджувані препарати були безпечними та добре переносилися; під час дослідження жодних клінічно значущих проблем безпеки не спостерігалось. Загалом 240 суб'єктів (23,2%) повідомили про 348 НЯВЛ, але лише вісімдесят шість суб'єктів (8,3%) мали НЯВЛ, які вважалися пов'язаними із препаратом (можливо, вірогідно або точно пов'язаним з досліджуваним препаратом).</li> <li>✓ Найчастішими пов'язаними НЯВЛ були кашель, тахікардія та головний біль. Кашель, типовий побічний ефект інгібіторів АПФ, виникав переважно при застосуванні E20 в якості монотерапії (4 суб'єкти; 3,6%) або в комбінації з L10 (6 пацієнтів, 5,1%), але про нього повідомляли лише 2 суб'єкти (1,7%) у групі застосування L20/E20 мг. Відсоток пацієнтів, які повідомили про тахікардію або серцебиття, був найвищим у групі застосування L20 мг (7 суб'єктів; 6,2%); однак комбінована терапія L20/E20 мг зменшила цей очікуваний побічний ефект блокаторів кальцієвих каналів (1 суб'єкт: 0,9%). Відсоток пацієнтів, які повідомили про головний біль, коливався від 0,0% до 2,6%. Лише один пацієнт у групі застосування L20/E20 (0,9%) повідомив про головний біль.</li> <li>✓ Частота периферичних набряків, типового дозозалежного побічного ефекту антагоністів кальцію, була низькою в усіх групах. Таке явище було зареєстровано у 2 пацієнтів (1,8%), які отримували L20, тоді як у групі застосування L20/E20 такі випадки не зареєстровані. Під час застосування комбінованої терапії не спостерігалось підвищення ризику запаморочення або гіпотензії.</li> <li>✓ Загалом було 18 суб'єктів (1,7%) із НЯВЛ, що призвело до виключення з дослідження. Не було очевидної різниці між групами лікування щодо кількості пацієнтів, які вибули з дослідження через НЯВЛ.</li> <li>✓ Про серйозні НЯ повідомили загалом 5 суб'єктів (0,5%), по одному СНЯ у кожного. Двоє суб'єктів були в групі застосування плацебо, 1 суб'єкт був у групі застосування L10/E20 мг, а 2 суб'єкта були в групі лікування L20/E20 мг. Одна смерть сталася внаслідок попереднього гострого лейкозу. Усі СНЯ вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом.</li> <li>✓ Не було жодних клінічно значущих змін жодного з лабораторних показників, частоти серцевих скорочень, різниці між АТ в положенні стоячи та сидячи або ЕКГ у жодній із груп лікування.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження проводилося за участю пацієнтів із помірною гіпертензією зі стійкими (в офісі та поза офісом) високими значеннями артеріального тиску та з високою поширеністю людей із надмірною вагою та ожирінням. У цій популяції тільки комбінована терапія виявилася більш ефективною, порівняно з плацебо, у зниженні як артеріального тиску в офісі при найнижчій концентрації препарату, так і в артеріального тиску, виміряного вдома. Найбільший ефект спостерігався при застосуванні L20/E20; ця комбінація була незмінно</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	більш ефективною, ніж монотерапії лерканідипіном або еналаприлом.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<u>/підпис/</u> (підпис) <u>Барбара Беттіні</u> (ПІБ)

{Порядок змінено новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}

## Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Леркамен® АПФ 20/20
2. Заявник	МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕШОНАЛ ОПЕРЕЙШОНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А., ЛЮКСЕМБУРГ
3. Виробник	РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА КІМКА Е ФАРМАЧЕУТИКА С.П.А., ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➢ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➢ ЗМІНИ СИЛИ ДІЇ, ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТА СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ</li> <li>➢ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності фіксованої комбінації у порівнянні з комбінацією таблеток лерканідипіну гідрохлориду (20 мг) та еналаприлу малеату (20 мг), що продаються на ринку. Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження одноразової дози з трьома послідовностями та трьома періодами відповідно до повторного дизайну за участю здорових добровольців. Опірне дослідження Rec 15/2375-IT-PK0394 (EudraCT №.: 2011-005880-26) Оновлення № 1 від 14 березня 2012 р.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 11 квітня 2012 р. Дата закінчення дослідження: 13 червня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 54 здорових добровольців Фактично: 52 суб'єктів завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: довести біоеквівалентність лерканідипіну гідрохлориду (20 мг) та еналаприлу малеату (20 мг), що приймаються у вигляді одноразової дози одночасно у вигляді фіксованої комбінації або у вигляді комбінації двох препаратів у формі таблеток, що продаються на ринку, у здорових суб'єктів.  Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість досліджуваного препарату здоровими суб'єктами порівняно з препаратами, що продаються на ринку.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, з трьома послідовностями, з трьома періодами, перехресне дослідження, відповідно до повторного дизайну.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі (віком від $\geq 45$ до $\leq 64$ років). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ . Медичне обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ та лабораторні аналізи в межах норми (відхилення допускаються, якщо вони не мають клінічного значення).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна таблетка досліджуваного препарату містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду та 20 мг еналаприлу малеату. Для перорального застосування.
14. Препарат порівняння, доза,	Одна таблетка препарату, що продається на ринку, що містить

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**



спосіб застосування, сила дії	20 мг лерканідипіну гідрохлориду (Лердип® 20 мг), плюс одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг еналаприлу малеату (Ксанеф® 20 мг). Для перорального застосування.																								
15. Супутня терапія	Застосовувати лікарські засоби, що відпускаються за рецептом або без нього, було заборонено, поки суб'єкти брали участь у дослідженні, за винятком випадків, коли це було необхідно для лікування небажаного явища або у разі застосування препаратів для екстреної терапії. Якщо потрібен анальгетик, перевагу надають парацетамолу 1 г/добу.																								
16. Критерії оцінки ефективності Критерії оцінки параметрів ФК	Не застосовується як дослідження БЕ. Аналізи енантіомерів лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату у зразках плазми проводили за допомогою перевірених методів РХ-МС/МС. Залежно від профілів концентрації у плазмі крові та часу оцінювали такі фармакокінетичні параметри: $C_{max}$ , $AUC_t$ , $AUC_{\infty}$ , $t_{max}$ , $\lambda_z$ та $t_{1/2}$ для S- та R-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату. $C_{max}$ і $AUC_t$ для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату були основними фармакокінетичними параметрами.																								
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг виникнення небажаних явищ (НЯ) та змін у медичному огляді, життєво-важливих показниках, ЕКГ, клінічних лабораторних дослідженнях.																								
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз складався з переліків індивідуальних даних та описової статистики. Описову статистику проводили щодо ФК параметрів кожної речовини, що піддається аналізу.. Дисперсійний аналіз $C_{max}$ , $AUC_t$ і $AUC_{\infty}$ проводили з використанням логарифмічно перетворених даних. Межі стандартного 90% довірчого інтервалу (ДІ) для відносних відмінностей лікування між досліджуваним та контрольним препаратами розраховували за допомогою середніх геометричних, основаних на логарифмічному перетворенні внутрішньоіндивідуальних співвідношень $AUC_t$ , $AUC_{\infty}$ і $C_{max}$ для еналаприлу, еналаприлату та S-лерканідипіну. $t_{max}$ оцінювали описовим способом. Статистичні аналізи $AUC_t$ та $C_{max}$ для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату виконували з метою довести біоеквівалентність (ДІ для співвідношення в межах 80%-125%).																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Резюме демографічних характеристик: <table border="1" data-bbox="663 1529 1406 1753"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Всього (N=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>Середнє (СВ)</td> <td>54,1 (5,5)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>Середнє (СВ)</td> <td>170,8 (8,7)</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>Середнє (СВ)</td> <td>75,94 (11,16)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>Середнє (СВ)</td> <td>25,97 (2,73)</td> </tr> <tr> <td>Стать – чоловік</td> <td>n (%)</td> <td>26 (48,1%)</td> </tr> <tr> <td>                  жінка</td> <td>n (%)</td> <td>28 (51,9%)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>n (%)</td> <td>54 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>			Всього (N=54)	Вік (років)	Середнє (СВ)	54,1 (5,5)	Зріст (см)	Середнє (СВ)	170,8 (8,7)	Вага (кг)	Середнє (СВ)	75,94 (11,16)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середнє (СВ)	25,97 (2,73)	Стать – чоловік	n (%)	26 (48,1%)	жінка	n (%)	28 (51,9%)	Європеїдна раса	n (%)	54 (100%)
		Всього (N=54)																							
Вік (років)	Середнє (СВ)	54,1 (5,5)																							
Зріст (см)	Середнє (СВ)	170,8 (8,7)																							
Вага (кг)	Середнє (СВ)	75,94 (11,16)																							
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Середнє (СВ)	25,97 (2,73)																							
Стать – чоловік	n (%)	26 (48,1%)																							
жінка	n (%)	28 (51,9%)																							
Європеїдна раса	n (%)	54 (100%)																							
20. Результати ефективності Фармакокінетичні результати	Не застосовується для дослідження біоеквівалентності Співвідношення AUC ( $AUC_t$ і $AUC_{\infty}$ ) для S- та R-лерканідипіну були близькими до 100% для порівняння досліджуваної та контрольної композиції. 90% ДІ були повністю включені в діапазон біоеквівалентності від 80% до 125%. Для $C_{max}$ співвідношення становили приблизно 110%, а 90% ДІ знову повністю включався в діапазон від 80% до 125%. Співвідношення AUC ( $AUC_t$ та $AUC_{\infty}$ ) і $C_{max}$ для еналаприлу та еналаприлату були близькими до 100% для порівняння досліджуваного та контрольного препарату. Усі 90% ДІ були																								

	повністю включені в діапазон біоеквівалентності від 80% до 125%.
21. Результати безпеки	Одноразова доза леркандипіну гідрохлориду 20 мг та еналаприлу малеату 20 мг, призначена у вигляді фіксованої комбінації або у вигляді вільної комбінації (препарат порівняння), добре переносилася.
22. Висновок (заклучення)	<p>Нова фіксована (досліджувана) комбінація є біоеквівалентною до вільної (еталонної) комбінації таблеток, що продаються на ринку.</p> <p>Системний вплив енантіомерів леркандипіну з фіксованої комбінації був подібним до впливу вільної комбінації. Довірчі інтервали для порівняння AUC<sub>t</sub> та C<sub>max</sub> між досліджуваним та еталонним препаратами були повністю включені в прийнятний діапазон (80-125%) для енантіомерів леркандипіну.</p> <p>Системний вплив еналаприлу та еналаприлату з фіксованої комбінації знову був подібним до впливу вільної комбінації. Довірчі інтервали AUC<sub>t</sub> та C<sub>max</sub> були повністю включені в діапазон прийнятності (80-125%) для еналаприлу та еналаприлату при порівнянні досліджуваного препарату та препарату порівняння.</p> <p>Відповідно до фармакодинамічного ефекту леркандипіну та еналаприлу, після обох курсів лікування спостерігалось зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску.</p> <p>Більшість лабораторних показників були в нормі. Сталої тенденції при порівнянні значень після введення дози зі скринінговими показниками не спостерігалось. ЕКГ після введення дози не показали клінічно значущих результатів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><u>/підпис/</u>  (підпис)  <u>Барбара Беттіні</u>  (ПІБ)</p>

{Порядок змінено новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}



## Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Леркамен® АПФ 20/20
2. Заявник	МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕШОНАЛ ОПЕРЕЙШОНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А., ЛЮКСЕМБУРГ
3. Виробник	РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА КІМІКА Е ФАРМАЧЕУТИКА С.П.А., ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➤ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➤ ЗМІНИ СИЛИ ДІЇ, ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТА СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ</li> <li>➤ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження взаємодії між одноразової дози лерканидипіну гідрохлориду 20 мг та еналаприлу малеату 20 мг у здорових добровольців Rec 15/2375-IT-PK0337 (EudraCT №.: 2009-016942-21) Зміна II від 19 квітня 2010 р.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 04 січня 2010 р. Дата закінчення дослідження: 23 квітня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 48 здорових добровольців Фактично: включено 49 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: дослідити фармакокінетику (ФК) обох препаратів, що застосовуються як у вигляді монотерапії, так і у вигляді вільної комбінації, щоб оцінити вплив лерканидипіну на ФК параметри еналаприлу та навпаки після прийому одноразової пероральної дози двох препаратів у здорових добровольців. Вторинна мета: дослідити безпеку та переносимість лікарських засобів, що вводяться у вигляді вільної комбінації.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, тристоронне, з трьома періодами, перехресне відповідно до повторюваного дизайну латинських квадратів.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі (вік $\geq 45$ до $\leq 65$ років). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м <sup>2</sup> . Показники медичного обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ та показники лабораторних досліджень знаходяться в межах норми (лабораторні відхилення допускаються, якщо вони не мають клінічного значення).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна таблетка препарату, що продається на ринку, що містить 20 мг лерканидипіну гідрохлориду (Занедіп® 20 мг), плюс одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг еналаприлу малеату (Ренітек® 20 мг). Для перорального застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еталонний препарат (R1): одна таблетка препарату, що продається на ринку, що містить 20 мг лерканидипіну гідрохлориду (Занедіп® 20 мг);

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**

	<p>Еталонний препарат (R2): одна таблетка препарату, що продається на ринку, що містить 20 мг еналаприлу малеату (Ренітек® 20 мг). Для перорального застосування.</p>																																											
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Застосовувати лікарські засоби, що відпускаються за рецептом або без нього, було заборонено, поки суб'єкти брали участь у дослідженні, за винятком випадків, коли це було необхідно для лікування небажаного явища або у разі застосування препаратів для екстреної терапії. Якщо потрібен анальгетик, перевагу надають парацетамолу 1 г/добу.</p>																																											
<p>16. Критерії оцінки ефективності Критерії оцінки параметрів ФК</p>	<p>Не застосовується як дослідження ФК. Аналізи енантіомерів лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату у зразках плазми проводили за допомогою перевірених методів РХ-МС/МС. Залежно від профілів концентрації у плазмі крові та часу оцінювали такі фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub> та t<sub>1/2</sub> для S- та R-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату.</p>																																											
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Моніторинг виникнення небажаних явищ (НЯ) та змін у медичному огляді, життєво-важливих показниках, ЕКГ, клінічних лабораторних дослідженнях.</p>																																											
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичний аналіз складався з переліків індивідуальних даних та описової статистики. Дисперсійний аналіз C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub> і λ<sub>z</sub> проводили з використанням логарифмічно перетворених даних. Межі стандартного 90% довірчого інтервалу (ДІ) для відносних відмінностей лікування між вільною комбінацією препаратів та монотерапіями лерканідипіном та еналаприлом розраховували за допомогою середніх геометричних, основаних на логарифмічному перетворенні внутрішньоіндивідуальних співвідношень C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub> і λ<sub>z</sub>. Аналіз t<sub>max</sub> ґрунтувався на непараметричному методі, а також було розраховано 90% ДІ (довірчі інтервали) для медіанних різниць між досліджуваним та еталонним препаратом. Був проведений статистичний аналіз C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub>, щоб довести, що різниця між комбінацією двох препаратів та монотерапією кожним окремим препаратом, була меншою за 20% (тобто ДІ для співвідношення в межах 0,80 – 1,25). В разі більшої різниці, але меншої за 30% (тобто ДІ для співвідношення в межах 0,70 – 1,43), вона вважалася клінічно незначущою.</p>																																											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Резюме демографічних характеристик:</p> <table border="1" data-bbox="662 1646 1476 2116"> <thead> <tr> <th>Критерії</th> <th>Статистика</th> <th>Всього (N=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Вік (років)</td> <td>N</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Середнє ± СВ</td> <td>54,9 ± 6,0</td> </tr> <tr> <td>СП</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>Мін/Медіана/Макс</td> <td>46/ 55,0/ 64</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>N(%)</td> <td>25 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>N(%)</td> <td>24 (49,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Зріст (см)</td> <td>N</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Середнє ± СВ</td> <td>167,46 ± 8,75</td> </tr> <tr> <td>СП</td> <td>1,25</td> </tr> <tr> <td>Мін/Медіана/Макс</td> <td>149,5/ 167,00/ 186,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Вага (кг)</td> <td>N</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Середнє ± СВ</td> <td>67,71 ± 10,67</td> </tr> <tr> <td>СП</td> <td>1,52</td> </tr> <tr> <td>Мін/Медіана/Макс</td> <td>43,2/ 67,30/ 101,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>N</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Середнє ± СВ</td> <td>24,03 ± 2,37</td> </tr> <tr> <td>СП</td> <td>0,34</td> </tr> </tbody> </table>	Критерії	Статистика	Всього (N=49)	Вік (років)	N	49	Середнє ± СВ	54,9 ± 6,0	СП	0,9	Мін/Медіана/Макс	46/ 55,0/ 64	Жінки	N(%)	25 (51,0)	Чоловіки	N(%)	24 (49,0)	Зріст (см)	N	49	Середнє ± СВ	167,46 ± 8,75	СП	1,25	Мін/Медіана/Макс	149,5/ 167,00/ 186,0	Вага (кг)	N	49	Середнє ± СВ	67,71 ± 10,67	СП	1,52	Мін/Медіана/Макс	43,2/ 67,30/ 101,0	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	N	49	Середнє ± СВ	24,03 ± 2,37	СП	0,34
Критерії	Статистика	Всього (N=49)																																										
Вік (років)	N	49																																										
	Середнє ± СВ	54,9 ± 6,0																																										
	СП	0,9																																										
	Мін/Медіана/Макс	46/ 55,0/ 64																																										
Жінки	N(%)	25 (51,0)																																										
Чоловіки	N(%)	24 (49,0)																																										
Зріст (см)	N	49																																										
	Середнє ± СВ	167,46 ± 8,75																																										
	СП	1,25																																										
	Мін/Медіана/Макс	149,5/ 167,00/ 186,0																																										
Вага (кг)	N	49																																										
	Середнє ± СВ	67,71 ± 10,67																																										
	СП	1,52																																										
	Мін/Медіана/Макс	43,2/ 67,30/ 101,0																																										
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	N	49																																										
	Середнє ± СВ	24,03 ± 2,37																																										
	СП	0,34																																										

**ДУРЕКІАЦ  
ВІРНИЙ**



		Мін/Медіана/Макс	19,3/ 24,10/ 29,2
	Європеїдна раса	N(%)	49 (100,0)
20. Результати ефективності	Не застосовується для ФК дослідження.		
Фармакокінетичні результати	Результати статистичних аналізів для досліджуваного препарату (L20 мг + E20 мг) порівняно з R1 (L20 мг):		
	Параметр	S-лерканідипін	R-лерканідипін
	AUC <sub>las</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
	AUC <sub>inf</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
	C <sub>max</sub>	Клінічно незначуща ФК взаємодія	Клінічно незначуща ФК взаємодія
	T <sub>max</sub>	Відсутність різниці	Відсутність різниці
	λ <sub>z</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
	Результати статистичних аналізів для досліджуваного препарату (L20 мг + E20 мг) порівняно з R2 (L20 мг):		
	Параметр	Еналаприл	Еналаприлат
	AUC <sub>las</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
	AUC <sub>∞</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
	C <sub>max</sub>	Клінічно незначуща ФК взаємодія	Клінічно незначуща ФК взаємодія
	T <sub>max</sub>	Відсутність різниці	Відсутність різниці
	λ <sub>z</sub>	Відсутність ФК взаємодії	Відсутність ФК взаємодії
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження серйозні небажані явища не зареєстровані, а 17/49 (34,7%) суб'єктів повідомили про виникнення 33 небажаних явищ. Усі вони були легкого або помірною ступеня тяжкості.		
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження проводилося за участю 49 здорових добровольців. Один суб'єкт був виключений з дослідження, а 48 суб'єктів завершили дослідження без серйозних відхилень від протоколу.</p> <p>Статистичний аналіз досліджуваного препарату (L 20 мг + E 20 мг) порівняно з R1 (L 20 мг) та R2 (E 20 мг) показав відсутність фармакокінетичної взаємодії між лерканідипіном та еналаприлом для AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>∞</sub> та λ<sub>z</sub>, оскільки 90% довірчі інтервали для співвідношень були в межах попередньо визначених критеріїв біоеквівалентності (в межах 0,80 – 1,25). Не було виявлено істотної різниці для T<sub>max</sub>, оскільки спостерігалася клінічно незначуща фармакокінетична взаємодія для C<sub>max</sub>, оскільки 90% довірчі інтервали для співвідношень були в межах «априорних критеріїв», діапазону 0,70 – 1,43.</p> <p>Життєво важливі показники продемонстрували значний ефект зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, очікуваний для цього типу препарату (особливо при одночасному застосуванні). Наприкінці дослідження всі значення повернулися до норми.</p>		
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<u>/підпис/</u> (підпис) Барбара Беттіні (ПІБ)		

{Порядок змінено новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**



**Звіт**  
**про клінічне випробування №4**

72

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Леркамен® АПФ 20/20
2. Заявник	МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕШОНАЛ ОПЕРЕЙШОНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А., ЛЮКСЕМБУРГ
3. Виробник	РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА КІМІКА Е ФАРМАЧЕУТИКА С.П.А., ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➤ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➤ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p><b>Дослідження біоеквівалентності одноразової дози фіксованої комбінації у порівнянні з комбінацією таблеток лерканідипіну гідрохлориду (20 мг) та еналаприлу малеату (20 мг), що продаються на ринку, у здорових добровольців</b></p> <p>Rec 15/2375-IT-PK0354 (EudraCT №.: 2010-020145-28) Оновлення I від 30 серпня 2010 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 19 серпня 2010 р. Дата закінчення дослідження: 08 жовтня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 52 здорових добровольців Фактично: 52 суб'єктів завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета: довести біоеквівалентність лерканідипіну гідрохлориду (20 мг) та еналаприлу малеату (20 мг), що приймаються у вигляді одноразової дози одночасно у вигляді фіксованої комбінації або у вигляді комбінації двох препаратів у формі таблеток, що продаються на ринку, у здорових суб'єктів.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість досліджуваного препарату здоровими суб'єктами порівняно з препаратами, що продаються на ринку.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двостороннє, з двома періодами, перехресне дослідження, відповідно до повторюваного дизайну латинських квадратів.
12. Основні критерії включення	<p>Здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі (віком від <math>\geq 45</math> до <math>\leq 64</math> років). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>. Медичне обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ та лабораторні аналізи в межах норми.</p> <p>Негативний результат якісного скринінгового аналізу сечі на предмет зловживання наркотиками та аналіз на вміст алкоголю у повітрі, що видихається.</p> <p>Жінка з негативним результатом тесту на вагітність і використанням методу контрацепції, за винятком випадків постменопаузи протягом більше 2 років або стерилізації протягом більше 3 місяців. Стерилізація партнера</p>



	<p>допускається.</p> <p>Систолічний/діастолічний артеріальний тиск у положенні лежачи-стоячи <math>\geq 110/70</math> мм рт. ст.</p> <p>Пульс у положенні лежачі-стоячи <math>\geq 50 - \leq 90</math> уд/хв.</p> <p>Добровольцям проведено тест на ортостатичну гіпотензію: артеріальний тиск не знижувався більш ніж на 30 мм рт. ст. для систолічного або більш ніж на 20 мм рт. ст. для діастолічного тиску або не спостерігалось збільшення пульсу більше ніж на 20 уд/хв. Інакше їх мали виключити з дослідження.</p> <p>ЕКГ: інтервал PR 110 - 220 мс; QRS 75 - 120 мс, інтервал QTc <math>\leq 440</math> мс для чоловіків і жінок.</p> <p>Автоматично визначені значення QTc <math>\geq 450</math> мс були перераховані вручну.</p>	<b>73</b>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна таблетка досліджуваного препарату, що містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду та 20 мг еналаприлу малеату. Для перорального застосування.	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду (Занедіп® 20 мг), плюс одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг еналаприлу малеату (Ксанеф® 20 мг). Для перорального застосування.	
15. Супутня терапія	<p>Заборонено використовувати будь-які препарати (крім замісної терапії статевими гормонами, замісної терапії гормонами щитовидної залози та/або парацетамолом 1 грам/день) протягом 14 днів, за винятком потужних інгібіторів та/або індукторів, тривалість застосування яких становить 21 день до заплановано першого введення препарату.</p> <p>Застосовувати лікарські засоби, що відпускаються за рецептом або без нього, було заборонено, поки суб'єкти брали участь у дослідженні, за винятком випадків, коли це було необхідно для лікування небажаного явища або у разі застосування препаратів для екстреної терапії.</p> <p>Якщо потрібен анальгетик, перевагу надають парацетамолу 1 г/добу.</p>	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Не застосовується для дослідження БЕ.</p> <p>Аналізи енантіомерів лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату у зразках плазми проводили за допомогою перевірених методів РХ-МС/МС. Залежно від профілів концентрації у плазмі крові та часу оцінювали такі фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math> та <math>t_{1/2}</math> для S- та R-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату. <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math> для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату були основними фармакокінетичними параметрами.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг виникнення небажаних явищ (НЯ) та змін у медичному огляді, життєво-важливих показниках, ЕКГ, клінічних лабораторних дослідженнях.	
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз складався з переліків індивідуальних даних та описової статистики.</p> <p>Описову статистику проводили щодо ФК параметрів кожної речовини, що піддається аналізу. Результати були представлені як середнє значення, стандартне відхилення (СВ), коефіцієнт варіації (КВ%), медіана, мінімальне та максимальне значення та середнє геометричне.</p> <p>Дисперсійний аналіз <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> і <math>AUC_{\infty}</math> проводили з використанням логарифмічно перетворених даних. Модель враховує ефекти для лікування, періоду, послідовності та суб'єкта в межах послідовності. Межі стандартного 90% довірчого інтервалу (ДІ) для відносних відмінностей лікування між досліджуваним та еталонним препаратами розраховували за допомогою середніх геометричних, основаних на логарифмічному перетворенні внутрішньоіндивідуальних співвідношень <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>\lambda_z</math>.</p> <p>Для <math>t_{max}</math> отримували непараметричну оцінку Ходжеса-Лемана різниці між лікуваннями разом із відповідним непараметричним довірчим інтервалом</p>	



	<p>відповідно до критерію Мозеса.</p> <p>Статистичні аналізи Cmax та AUCt для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату виконували з метою довести біоеквівалентність (ДІ для співвідношення в межах 80%-125%).</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Резюме демографічних характеристик:										
	Стать		Раса				Курці				
	Жіноча		Чоловіки		Європейці		Так		Ні		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	Скринінг	24	46,2	28	53,8	52	100,0	42	80,8	10	19,2
		Кількість	Мінімальне значення	Медіана	Максимальне значення	Середнє логарифмічне	Стандартне відхилення	Коефіцієнт варіації			
	Вік (років)	52	45	55,5	65	55,1	6,6	12			
	Маса тіла (кг)	52	51,2	74,6	107	74,72	10,32	13,81			
	Зріст (см)	52	147	171,5	189	171,3	9,2	5,4			
	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	52	20,6	25,35	30	25,4	2,3	9,07			
20. Результати ефективності	Не застосовується для дослідження біоеквівалентності										
	Резюме статистичних аналізів для лерканідипіну:										
		S-лерканідипін				R-лерканідипін					
	Параметр	N	Співвідношення T/R		90% ДІ	N	Співвідношення T/R		90% ДІ		
	AUC(0-t <sub>z</sub> )	51	81,65 %		(74,02%; 90,05%)	51	81,65 %		(74,02%; 90,05%)		
	AUC(0-∞)	51	81,88 %		(74,43%; 90,06%)	51	81,88 %		(74,43%; 90,06%)		
	Cmax	51	77,33%		(67,51%; 88,57%)	51	77,33%		(67,51%; 88,57%)		
	tmax	51	0,00 год <sup>x</sup>		(0,00 год, 0,25 год) <sup>*x</sup>	51	0,00 год <sup>x</sup>		(0,00 год, 0,25 год) <sup>*x</sup>		
	†: непараметрична оцінка, x : різниця										
	<p>Відносна біодоступність T/R (на основі AUC(0-tz)) становила 82 % для S-лерканідипіну та R-лерканідипіну. Однак 90% ДІ для співвідношення не були повністю включені в діапазон біоеквівалентності від 80% до 125%. Відповідне співвідношення для Cmax (T/R) становило 77% та 76% відповідно, а ДІ виходили за межі біоеквівалентності.</p>										
Підсумок статистичних аналізів для еналаприлу та еналаприлату:											
	Еналаприл				Еналаприлат						
Параметр	N	Співвідношення T/R		90% ДІ	N	Співвідношення T/R		90% ДІ			
AUC(0-t <sub>z</sub> )	51	101,38 %		(97,74%; 105,13%)	51	100,49 %		(96,74%; 104,38%)			



	AUC(0-∞)	49	101,3 %	(97,79%; 105,40%)	51	100,36 %	(96,68%; 104,17%)
	Cmax	51	103,60 %	(98,30%; 109,18%)	51	98,46%	(92,93%; 104,30%)
	tmax	51	0,0 год <sup>x</sup>	(0,0 год, 0,0 год) <sup>xx</sup>	51	0,0 год <sup>x</sup>	(0,0 год, 0,0 год) <sup>xx</sup>
<p>+: непараметрична оцінка, x : різниця</p> <p>Критерії біоеквівалентності були виконані для обох речовин; відносна біодоступність (на основі AUC(0-tz)) становила 101% для еналаприлу та 100% для еналаприлату. Відповідне співвідношення для Cmax (T/R) становило 104% та 98,5% відповідно, а Ді були в межах біоеквівалентності.</p>							
21. Результати безпеки	<p>Загалом у 28 суб'єктів спостерігалось 66 НЯ. Після лікування Т у 22 суб'єктів виникли 33 НЯ. Після лікування R у 15 суб'єктів виникли 33 небажані явища. Після лікування Т 26 небажаних явищ, а після лікування R 23 небажаних явищ оцінювали як пов'язані з препаратом. У 9 суб'єктів спостерігалися НЯ після обох терапій. Пов'язані небажані явища включають головний біль, запаморочення, сонливість, втому, кашель, тахікардію, серцевий колапс, еритему, діарею, дискомфорт у животі, біль у верхній частині живота, запор, метеоризм, нудота та блювання. Більшість небажаних явищ були легкої або помірної тяжкості та оцінювалися як ймовірно або можливо пов'язані з прийомом лікарських засобів. Серйозних побічних ефектів не було.</p> <p>Клінічно значуще зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігалось після прийому обох терапій. Мінімальні значення були виміряні через 4 та 6 годин після введення препарату. Більшість зареєстрованих ЕКГ показань були в межах норми. Жодних клінічно значущих аномалій виявлено не було.</p>						
22. Висновок (заключення)	<p>Системний вплив енантімерів леркандипіну (AUC(0-tz) і Cmax) фіксованої (Т) комбінації був нижчим порівняно з впливом вільної (R) комбінації. Довірчі інтервали AUC(0-tz) і Cmax не були повністю включені в діапазон прийнятності (80-125%) для енантімерів леркандипіну; тому біоеквівалентність не була досягнута.</p> <p>Системний вплив еналаприлу та еналаприлату (AUC(0-tz) і Cmax) фіксованої (Т) комбінації був подібним до впливу вільної (R) комбінації. Довірчі інтервали AUC(0-tz) і Cmax повністю входили в діапазон прийнятності (80-125%) для еналаприлу та еналаприлату; тому біоеквівалентність було досягнуто.</p> <p>В якості висновку можна сказати, що фіксована комбінація 20 мг леркандипіну гідрохлориду плюс 20 мг еналаприлу малеату не слід вважати біоеквівалентною леркандипіну гідрохлориду 20 мг у формі таблеток (Занедіп® 20 мг) і еналаприлу малеату 20 мг у формі таблеток (Ксанеф® 20 мг).</p> <p>У цьому дослідженні переносимість комбінації леркандипіну гідрохлориду 20 мг та еналаприлу малеату 20 мг, що призначалися здоровим суб'єктам як одноразова пероральна доза, була задовільною. 42% суб'єктів повідомили про НЯ після прийому досліджуваного препарату, 29% – після прийому еталонного препарату.</p>						
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>підпис</i> (підпис)</p> <p>(ПІБ)</p>						

{Порядок змінено новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}



**Звіт**  
**про клінічне випробування №5**

**76**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Леркамен® АПФ 20/20
2. Заявник	МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕШОНАЛ ОПЕРЕЙШОНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А., ЛЮКСЕМБУРГ
3. Виробник	РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА КІМІКА Е ФАРМАЧЕУТИКА С.П.А., ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</li> <li>➤ ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ</li> <li>➤ ЗМІНА АБО ДОДАВАННЯ НОВОЇ СИЛИ ДІЇ/РОЗВЕДЕННЯ</li> </ul>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Дослідження відносної біодоступності двох нових комбінацій фіксованих доз у порівнянні з лерканидипіну гідрохлоридом (20 мг) та еналаприлу малеатом (20 мг) у формі таблеток, що продаються на ринку.</p> <p><b>Опірне дослідження.</b> Rec 15/2375-IT-PK0377 (EudraCT №.: 2011-002015-29) Остаточний протокол від 20 травня 2011 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 04 серпня 2011 р. Дата закінчення дослідження: 08 серпня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 24 здорових добровольців Фактично: 24 суб'єктів завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета: Дослідити відносну біодоступність лерканидипіну гідрохлориду (20 мг) та еналаприлу малеату (20 мг), які застосовували одночасно у вигляді двох нових комбінацій фіксованих доз, порівняно з вільною комбінацією двох препаратів у формі таблеток у здорових суб'єктів.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість досліджуваних препаратів здоровими суб'єктами порівняно з препаратами, що продаються на ринку.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, тристороннє, з трьома періодами, перехресне дослідження, відповідно до повторюваного дизайну латинських квадратів.
12. Основні критерії включення	<p>Здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі (віком від <math>\geq 45</math> до <math>\leq 64</math> років). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>. Медичне обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ та лабораторні аналізи в межах норми.</p> <p>Негативний результат якісного скринінгового аналізу сечі на предмет зловживання наркотиками та аналіз на вміст алкоголю у повітрі, що видихається.</p> <p>Жінки з негативним результатом тесту на вагітність і використанням методу контрацепції, за винятком випадків постменопаузи протягом більше 2 років або стерилізації протягом більше 3 місяців. Стерилізація партнера</p>



	<p>допускається.</p> <p>Систолічний/діастолічний артеріальний тиск у положенні лежачи-стоячи <math>\geq 110/70</math> мм рт. ст.</p> <p>Пульс у положенні лежачи-стоячи <math>\geq 50 - \leq 90</math> уд/хв.</p> <p>Добровольцям проведено тест на ортостатичну гіпотензію: артеріальний тиск не знижувався більш ніж на 30 мм рт. ст. для систолічного або більш ніж на 20 мм рт. ст. для діастолічного тиску або не спостерігалось збільшення пульсу більше ніж на 20 уд/хв. Інакше їх мали виключити з дослідження.</p> <p>ЕКГ: інтервал PR 110 - 220 мс; QRS 75 - 120 мс, інтервал QTc <math>\leq 440</math> мс для чоловіків і жінок.</p> <p>Автоматично визначені значення QTc <math>\geq 450</math> мс були перераховані вручну.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат 1 (А): одна таблетка препарату А масою 400 мг, що містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду і 20 мг еналаприлу малеату.</p> <p>Досліджуваний препарат 2 (В): одна таблетка препарату В, вагою 200 мг, що містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду і 20 мг еналаприлу малеату. Для перорального застосування.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг лерканідипіну гідрохлориду (Занедіп® 20 мг), плюс одна таблетка препарату, що продається на ринку та містить 20 мг еналаприлу малеату (Ксанеф® 20 мг). Для перорального застосування.</p>
15. Супутня терапія	<p>Заборонено використовувати будь-які препарати (крім замісної терапії статевими гормонами, замісної терапії гормонами щитовидної залози та/або парацетамолом 1 г/день) протягом 14 днів, за винятком потужних інгібіторів та/або індукторів, тривалість застосування яких становить 21 день до заплановано першого введення препарату.</p> <p>Застосовувати лікарські засоби, що відпускаються за рецептом або без нього, було заборонено, поки суб'єкти брали участь у дослідженні, за винятком випадків, коли це було необхідно для лікування небажаного явища або у разі застосування препаратів для екстреної терапії.</p> <p>Якщо потрібен анальгетик, перевагу надають парацетамолу 1 г/добу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Не застосовується для дослідження відносної БД.</p> <p>Аналізи енантіомерів лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату у зразках плазми проводили за допомогою перевірених методів РХ-МС/МС. На підставі профілів концентрації у плазмі крові та часу оцінювали такі фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math> та <math>t_{1/2}</math> для S- та R-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату. <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math> для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату були основними фармакокінетичними параметрами.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Моніторинг виникнення небажаних явищ (НЯ) та змін у показниках медичного огляду, життєво-важливих показниках, ЕКГ, клінічних лабораторних дослідженнях.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз складався з переліків індивідуальних даних та описової статистики.</p> <p>Описову статистику проводили щодо ФК параметрів кожної речовини, що піддається аналізу. Результати були представлені як середнє значення, стандартне відхилення (СВ), коефіцієнт варіації (КВ%), медіана, мінімальне та максимальне значення та середнє геометричне.</p> <p>Дисперсійний аналіз <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> і <math>AUC_{\infty}</math> проводили з використанням логарифмічно перетворених даних. Модель враховує ефекти для лікування, періоду, послідовності та суб'єкта в межах послідовності. Межі стандартного 90% довірчого інтервалу (ДІ) для відносних відмінностей лікування між досліджуваним препаратом 1 та еталонним препаратом та між досліджуваним препаратом 2 та еталонним препаратом розраховували за допомогою середніх геометричних, основаних на логарифмічному перетворенні внутрішньоіндивідуальних співвідношень <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> та</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>AUC<math>\infty</math>.</p> <p>Для tmax отримували непараметричну оцінку Ходжеса-Лемана різниці між лікуваннями разом із відповідним непараметричним довірчим інтервалом відповідно до критерія Тюкі.</p> <p>Статистичні аналізи Cmax та AUCt для S-лерканідипіну, еналаприлу та еналаприлату виконували з метою довести біоеквівалентність (Ді для співвідношення в межах 80%-125%).</p>																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Резюме демографічних характеристик:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє значення (СВ)</th> <th>Всього (N=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>52,8 (4,7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>172,4 (8,8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>77,26 (10,5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>25,95 (2,45)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Стать – чоловіча</td> <td>n (%)</td> <td>13 (54,2%)</td> </tr> <tr> <td>                    жіноча</td> <td>n (%)</td> <td>11 (45,8%)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>n (%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середнє значення (СВ)	Всього (N=24)	Вік (років)	52,8 (4,7)		Зріст (см)	172,4 (8,8)		Вага (кг)	77,26 (10,5)		ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,95 (2,45)		Стать – чоловіча	n (%)	13 (54,2%)	жіноча	n (%)	11 (45,8%)	Європеїдна раса	n (%)	24 (100%)																								
	Середнє значення (СВ)	Всього (N=24)																																															
Вік (років)	52,8 (4,7)																																																
Зріст (см)	172,4 (8,8)																																																
Вага (кг)	77,26 (10,5)																																																
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,95 (2,45)																																																
Стать – чоловіча	n (%)	13 (54,2%)																																															
жіноча	n (%)	11 (45,8%)																																															
Європеїдна раса	n (%)	24 (100%)																																															
20. Результати ефективності	<p>Не застосовується для дослідження біоеквівалентності</p> <p>Резюме статистичних аналізів для лерканідипіну:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">S-лерканідипін</th> <th colspan="2">R-лерканідипін</th> </tr> <tr> <th>Співвідношення A/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення B/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення A/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення B/R (90% Ді)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUCt</td> <td>101,3% (88,36%, 116,19%)</td> <td>104,69% (91,29%, 120,05%)</td> <td>99,52% (86,50%, 114,49%)</td> <td>104,49% (90,82%, 120,20%)</td> </tr> <tr> <td>AUC<math>\infty</math></td> <td>101,1% (88,31%, 115,76%)</td> <td>104,47% (91,24%, 119,60%)</td> <td>99,56% (86,71%, 114,29%)</td> <td>104,46% (90,98%, 119,92%)</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>109,40% (93,36%, 128,18%)</td> <td>108,19% (92,33%, 126,77%)</td> <td>108,92% (93,03%, 127,51%)</td> <td>108,52% (92,69%, 127,04%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>A: Препарат А містить лерканідипіну гідрохлорид 20 мг та еналаприлу малеат 20 мг, серія P516/167  B: Препарат В містить лерканідипіну гідрохлорид 20 мг та еналаприлу малеат 20 мг, серія P516/168  R: препарат порівняння, лерканідипіну гідрохлорид 20 мг плюс таблетка еналаприлу малеату 20 мг</p> <p>Співвідношення AUC (як AUCt, так і AUC<math>\infty</math>) для S- та R-лерканідипіну були близькими до 100% для обох порівнянь (досліджувана композиція А у порівнянні з композицією порівняння та досліджування композиція В в порівнянні з композицією порівняння). 90% Ді були повністю включені в діапазон біоеквівалентності від 80% до 125%. Для Cmax співвідношення було близько 110% для всіх порівнянь, а 90% Ді не були повністю включені в діапазон від 80% до 125%.</p> <p>Підсумок статистичних тестів для еналаприлу та еналаприлату:</p> <p>Підсумок статистичних аналізів для еналаприлу та еналаприлату:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Еналаприл</th> <th colspan="2">Еналаприлат</th> </tr> <tr> <th>Співвідношення A/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення B/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення A/R (90% Ді)</th> <th>Співвідношення B/R (90% Ді)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUCt</td> <td>98,70% (93,00%, 104,74%)</td> <td>104,29% (98,26%, 110,67%)</td> <td>98,28% (93,36%, 103,44%)</td> <td>102,78% (97,64%, 108,19%)</td> </tr> <tr> <td>AUC<math>\infty</math></td> <td>98,75% (93,12%, 104,71%)</td> <td>103,33% (97,34%, 109,68%)</td> <td>98,57% (93,67%, 103,71%)</td> <td>102,53% (97,52%, 107,79%)</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>103,32% (94,77%, 112,62%)</td> <td>105,40% (96,68%, 114,89%)</td> <td>97,86% (91,56%, 104,58%)</td> <td>104,24% (97,53%, 111,40%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення AUC (як AUCt, так і AUC<math>\infty</math>) та Cmax для еналаприлу та еналаприлату були близькими до 100% для обох порівнянь (досліджувана композиція А у порівнянні з композицією порівняння та досліджування композиція В в порівнянні з композицією порівняння). 90% Ді були повністю включені в діапазон біоеквівалентності від 80% до 125%.</p>	Параметр	S-лерканідипін		R-лерканідипін		Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	AUCt	101,3% (88,36%, 116,19%)	104,69% (91,29%, 120,05%)	99,52% (86,50%, 114,49%)	104,49% (90,82%, 120,20%)	AUC $\infty$	101,1% (88,31%, 115,76%)	104,47% (91,24%, 119,60%)	99,56% (86,71%, 114,29%)	104,46% (90,98%, 119,92%)	Cmax	109,40% (93,36%, 128,18%)	108,19% (92,33%, 126,77%)	108,92% (93,03%, 127,51%)	108,52% (92,69%, 127,04%)	Параметр	Еналаприл		Еналаприлат		Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	AUCt	98,70% (93,00%, 104,74%)	104,29% (98,26%, 110,67%)	98,28% (93,36%, 103,44%)	102,78% (97,64%, 108,19%)	AUC $\infty$	98,75% (93,12%, 104,71%)	103,33% (97,34%, 109,68%)	98,57% (93,67%, 103,71%)	102,53% (97,52%, 107,79%)	Cmax	103,32% (94,77%, 112,62%)	105,40% (96,68%, 114,89%)	97,86% (91,56%, 104,58%)	104,24% (97,53%, 111,40%)
Параметр	S-лерканідипін		R-лерканідипін																																														
	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)																																													
AUCt	101,3% (88,36%, 116,19%)	104,69% (91,29%, 120,05%)	99,52% (86,50%, 114,49%)	104,49% (90,82%, 120,20%)																																													
AUC $\infty$	101,1% (88,31%, 115,76%)	104,47% (91,24%, 119,60%)	99,56% (86,71%, 114,29%)	104,46% (90,98%, 119,92%)																																													
Cmax	109,40% (93,36%, 128,18%)	108,19% (92,33%, 126,77%)	108,92% (93,03%, 127,51%)	108,52% (92,69%, 127,04%)																																													
Параметр	Еналаприл		Еналаприлат																																														
	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)	Співвідношення A/R (90% Ді)	Співвідношення B/R (90% Ді)																																													
AUCt	98,70% (93,00%, 104,74%)	104,29% (98,26%, 110,67%)	98,28% (93,36%, 103,44%)	102,78% (97,64%, 108,19%)																																													
AUC $\infty$	98,75% (93,12%, 104,71%)	103,33% (97,34%, 109,68%)	98,57% (93,67%, 103,71%)	102,53% (97,52%, 107,79%)																																													
Cmax	103,32% (94,77%, 112,62%)	105,40% (96,68%, 114,89%)	97,86% (91,56%, 104,58%)	104,24% (97,53%, 111,40%)																																													
21. Результати безпеки	<p>Одноразова доза лерканідипіну гідрохлориду 20 мг та еналаприлу малеату 20 мг, призначена у вигляді фіксованих комбінацій (препарат А та В) або у</p>																																																



	<p>вигляді вільної комбінації (препарат порівняння), добре переносилася. Кількість НЯВЛ була однаковою для всіх трьох препаратів: 20,8% суб'єктів повідомили про 6 НЯВЛ після лікування А, 25,0% суб'єктів повідомили про 8 НЯВЛ після лікування В та 33,3% суб'єктів повідомили про 10 НЯВЛ після лікування препаратами порівняння. Найбільш часто зареєстрованим НЯВЛ була втома, яку відчувала однакова кількість суб'єктів після прийому кожного препарату. Серйозних небажаних явищ не було, і жодного учасника не було виключено з дослідження через небажані явища.</p> <p>Лабораторні показники були переважно в межах норми. Єдині клінічно значущі відхилення від норми, які спостерігалися під час скринінгу, нормалізувалися або вважалися клінічно незначними під час перевірки, виконаної перед початком дозування.</p> <p>Відповідно до фармакодинамічного ефекту сполук спостерігалось зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску разом із легким збільшенням частоти пульсу.</p> <p>Інтерпретація ЕКГ не показала клінічно значущих знахідок.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Системний вплив енантіомерів лерканідипіну з фіксованих комбінацій (Т) був подібним до впливу вільної комбінації (R). Ді для порівняння AUC<sub>t</sub> між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння повністю включалися в прийнятний діапазон (80-125%) для енантіомерів лерканідипіну. Проте C<sub>max</sub> для обох енантіомерів був вищим після введення обох досліджуваних препаратів порівняно з еталонною композицією з 90% Ді, які трохи перевищували допустимий діапазон: співвідношення складали близько 110%, а Ді трохи перевищували верхню допустиму межу 125% (від 126,8% до 128,2%).</p> <p>Системний вплив еналаприлу та еналаприлату з фіксованих комбінацій був знову подібним до впливу вільної комбінації. Ді AUC<sub>t</sub> і C<sub>max</sub> були повністю включені в діапазон прийнятності (80-125%) для еналаприлу та еналаприлату при порівнянні досліджуваних препаратів з препаратами порівняння.</p> <p>Нові фіксовані комбінації лерканідипіну гідрохлориду 20 мг плюс еналаприлу малеату 20 мг не були повністю біоеквівалентними вільним комбінаціям препаратів у формі таблеток, що продаються на ринку. Однак для обох енантіомерів C<sub>max</sub> було близьким до біоеквівалентності, незважаючи на невелику вибірку.</p> <p>Обидві досліджувані комбінації були безпечними та добре переносилися. Кількість суб'єктів, які повідомили про НЯВЛ, була подібною для досліджуваних комбінацій та комбінації порівняння.</p> <p>Відповідно до фармакодинамічного ефекту лерканідипіну та еналаприлу, після всіх трьох курсів лікування спостерігалось зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску.</p> <p>Більшість лабораторних показників та ЕКГ були в нормі. Жодних клінічно значущих відхилень після введення дози виявлено не було.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p><i>/підпис/</i> (підпис)  (ПШБ)</p>

{Порядок змінено новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}