

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/10 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/5 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/10 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/5 таблетки
2. Заявник	КРКА, д.д.
3. Виробник	виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії КРКА, д.д., Ново место Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія
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	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	КОД ДОСЛІДЖЕННЯ КРКА: 20-675 Порівняльне дослідження біодоступності однократного прийому двох препаратів Периндоприл/амлодипін 10 мг/10 мг таблетки натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	Період клінічних досліджень: з 01 серпня 2020 р. по 07 жовтня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада

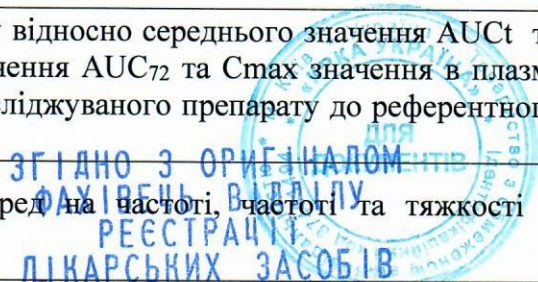
Переклад Веріше
Ж

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ФАХІВЕЦЬ ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
10 10 2023



9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано для включення, рандомізовано, та зараховано до дослідження: 46 суб'єктів. Завершили дослідження: 43 суб'єкта.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження 20-675 було оцінити порівняльну біодоступність периндоприлу та амлодипіну досліджуваного препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування В) після одноразової дози здоровим суб'єктам чоловічої статі натще. Другою метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваного лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження після одноразової дози, два курсу лікування, з двома послідовностями, призначене для оцінки порівняльної біодоступності периндоприлу та амлодипіну випробувального препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування В) у здорових добровольців чоловічої статі, які не палять, натщесерце.
12. Основні критерії включення	Популяція дослідження включала - добровольців чоловічої статі, які не палили - віком від 18 до 55 років - з індексом маси тіла $>18,5$ та ≤ 30 кг/м ² та маса тіла ≥ 55 кг - які були оцінені як здорові на основі історії хвороби, 12-канальної електрокардіограми. (ЕКГ), лабораторного, фізичного обстеження та вимірювання життєво важливих показників, негативний тест для котиніну в сечі та наркотичних речовин у сечі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Периндоприл/амлодипін, 10 мг/10 мг, таблетки Номер партії: R44411 Спосіб застосування: Перорально натщесерце Розмір серії: 120 000 таблеток (Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія, ЄС) Доза: 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,79 мг периндоприлу) /13,87 мг амлодипіну бесилату (що відповідає 10 мг амлодипіну)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Prestance®, 10 мг/10 мг, таблетки Номер партії: 290430 (Заявник: Servier Farma, d.o.o, Словенія, ЄС) Виробник: Servier (Ірландія) Industries Ltd, Ірландія, ЄС) Спосіб застосування: Перорально натщесерце Доза: 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,79 мг периндоприлу) /13,87 мг амлодипіну бесилату (що відповідає 10 мг амлодипіну)
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC _t та C _{max} периндоприлу та середнього значення AUC ₇₂ та C _{max} значення в плазмі крові амлодипіну та AUC _t та C _{max} досліджуваного препарату до референтного препарату має бути між 80,00 і 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалася насамперед на частоті, частоті та тяжкості побічних ефектів (ПЕ).

Переклад Виршець
Ж



ЖЕРНОВА Л М
10 10 2023

18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили для логарифмічних трансформованих AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} периндоприлу в плазмі та AUC ₇₂ і C _{max} амлодипіну в плазмі. На основі логарифмічних даних було розраховано співвідношення геометричних середніх для лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) AUC _t , AUC _{inf} та C _{max} для периндоприлу та AUC ₇₂ і C _{max} амлодипіну.																																																															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Популяція дослідження включала чоловіків-добровольців віком від 18 до 55 років, які не палили.																																																															
20. Результати ефективності	<p><i>Фармакокінетичні Результати:</i></p> <p><i>Таблиця 2-1 Підсумок результатів дослідження на основі рівнів периндоприлу в плазмі</i></p> <table border="1" data-bbox="451 734 1551 1155"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Trt</th> <th>n</th> <th>Арифм Значення (CV %)</th> <th>Геометр Значення</th> <th>Контраст</th> <th>Відно- шення (%)</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Внут - Sbj CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (год*нг/мл)</td> <td>A B</td> <td>42 42</td> <td>92,40 (22) 93,54 (24)</td> <td>89,94 90,73</td> <td>A vs B</td> <td>99,13</td> <td>96,17- 102,18</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (год*нг/мл)</td> <td>A B</td> <td>42 42</td> <td>93,41 (22) 94,44 (24)</td> <td>90,97 91,63</td> <td>A vs B</td> <td>99,28</td> <td>96,32- 102,32</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>A B</td> <td>42 42</td> <td>78,58 (30) 76,72 (26)</td> <td>75,09 74,05</td> <td>A vs B</td> <td>101,40</td> <td>95,01- 108,22</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> <p>CV, коефіцієнт варіації; n – кількість суб'єктів для статистичних даних, Sbj – суб'єкти, Trt – лікування</p> <p>Лікування А (Випробувальний): Периндоприл/амлодипін таблетки 10 мг/10 мг Номер партії: R44411</p> <p>Лікування В (Референтний): Prestance®, таблетки 10 мг/10 мг Номер партії: 290430</p> <p><i>Таблиця 2-2 Підсумок результатів дослідження на основі рівнів амлодипіну в плазмі</i></p> <table border="1" data-bbox="451 1536 1551 1868"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Trt</th> <th>n</th> <th>Арифм Значення (CV %)</th> <th>Геометр Значення</th> <th>Контраст</th> <th>Відно- шення (%)</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Внут Sbj CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₇₂ (год*нг/мл)</td> <td>A B</td> <td>41 41</td> <td>242,38 (28) 240,93 (29)</td> <td>233,93 232,37</td> <td>A vs B</td> <td>100,67</td> <td>97,67- 103,77</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>A B</td> <td>42 42</td> <td>6,32 (25) 6,37 (27)</td> <td>6,13 6,16</td> <td>A vs B</td> <td>99,61</td> <td>96,38 – 102,95</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>CV, коефіцієнт варіації; n – кількість суб'єктів для статистичних даних, Sbj – суб'єкти, Trt – лікування</p> <p>Лікування А ((Випробувальний): Периндоприл/амлодипін таблетки 10 мг/10 мг Номер партії: R44411</p>	Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут - Sbj CV%	AUC _t (год*нг/мл)	A B	42 42	92,40 (22) 93,54 (24)	89,94 90,73	A vs B	99,13	96,17- 102,18	8	AUC _{inf} (год*нг/мл)	A B	42 42	93,41 (22) 94,44 (24)	90,97 91,63	A vs B	99,28	96,32- 102,32	8	C _{max} (нг/мл)	A B	42 42	78,58 (30) 76,72 (26)	75,09 74,05	A vs B	101,40	95,01- 108,22	18	Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут Sbj CV%	AUC ₇₂ (год*нг/мл)	A B	41 41	242,38 (28) 240,93 (29)	233,93 232,37	A vs B	100,67	97,67- 103,77	8	C _{max} (нг/мл)	A B	42 42	6,32 (25) 6,37 (27)	6,13 6,16	A vs B	99,61	96,38 – 102,95	9
Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут - Sbj CV%																																																								
AUC _t (год*нг/мл)	A B	42 42	92,40 (22) 93,54 (24)	89,94 90,73	A vs B	99,13	96,17- 102,18	8																																																								
AUC _{inf} (год*нг/мл)	A B	42 42	93,41 (22) 94,44 (24)	90,97 91,63	A vs B	99,28	96,32- 102,32	8																																																								
C _{max} (нг/мл)	A B	42 42	78,58 (30) 76,72 (26)	75,09 74,05	A vs B	101,40	95,01- 108,22	18																																																								
Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут Sbj CV%																																																								
AUC ₇₂ (год*нг/мл)	A B	41 41	242,38 (28) 240,93 (29)	233,93 232,37	A vs B	100,67	97,67- 103,77	8																																																								
C _{max} (нг/мл)	A B	42 42	6,32 (25) 6,37 (27)	6,13 6,16	A vs B	99,61	96,38 – 102,95	9																																																								

Переклад Віршній

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ФАХОВЕ ВІДПІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЖЕРНОВА Л М
10 10 2023

	Лікування В (Референтний): Prestance®, таблетки 10 мг/10 мг Номер партії: 290430
21. Результати оцінки безпеки	Загалом про 14 побічних ефектів (ПЕ) повідомили 12 (26,1% суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу) протягом проходження цього дослідження. Дванадцять (12) ПЕ 11 суб'єктів (23,9%) були оцінені як пов'язані з лікуванням або, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом [ДЛЗ]). ПЕ з найвищою частотою був головний біль (6 події, про які повідомили 5 суб'єкти [10,9 %]). Усі побічні ефекти щодо головного болю були можливо пов'язані з ДЛЗ. Один (1) суб'єкт (2,2%) не продовжив дослідження у зв'язку з ПЕ (брадикардією). Цей ПЕ не був пов'язаний з ДЛЗ. Усі побічні ефекти були середнього ступеня тяжкості та всі зникали без втручання до закінчення дослідження. Один ПЕ був пов'язаний з ДЛЗ. Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні серйозні побічні ефекти (СПЕ). Жоден із ПЕ не мав суттєвого впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.
22. Висновок (заключення)	90% ДІ відносного середнього значення AUC _t периндоприлу в плазмі крові та Стах та відносного середнього значення AUC ₇₂ амлодипіну в плазмі крові та Стах досліджуваного препарату порівняння були в межах 80,00-125,00% діапазону біоеквівалентності. Можна зробити висновок про біоеквівалентності випробовуваного та референтного препаратів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Яня Рецель
(П. І. Б.)



Штамп: КРКА

КРКА
Товарна здравіл д.д. (KRKA Tovarna
zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo mesto,
Slovenia)
2521



10 10 2023

Переказ Верісії

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/10 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/5 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/10 таблетки Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/5 таблетки
2. Заявник	КРКА, д.д.
3. Виробник	Виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії КРКА, д.д., Ново место Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія
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	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	КОД ДОСЛІДЖЕННЯ КРКА: 20-676 Порівняльне дослідження біодоступності однократного прийому двох препаратів Периндоприл/амлодипін 5 мг/10 мг таблетки натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	Період клінічних досліджень: з 24 липня 2020 р. по 21 жовтня 2020 р.
8. Країни, де	Канада

переклад Вірвасі
Ж

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ФАХІВЕЦЬ ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
10 10 2023



проводилося клінічне випробування	
9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано для включення, рандомізовано, та зараховано до дослідження: 46 суб'єктів. Завершили дослідження: 43 суб'єкта.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження 20-676 було оцінити порівняльну біодоступність периндоприлу та амлодипіну досліджуваного препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування В) після одноразової дози здоровим суб'єктам чоловічої статі натще. Другою метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваного лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження після одноразової дози, два курсу лікування, з двома послідовностями, призначене для оцінки порівняльної біодоступності периндоприлу та амлодипіну випробувального препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування В) у здорових добровольців чоловічої статі, які не палять, натщесерце.
12. Основні критерії включення	Популяція дослідження включала <ul style="list-style-type: none"> - добровольців чоловічої статі, які не палили - віком від 18 до 55 років - з індексом маси тіла $>18,5$ та ≤ 30 кг/м² та маса тіла ≥ 55 кг - які були оцінені як здорові на основі історії хвороби, 12-канальної електрокардіограми. (ЕКГ), лабораторного, фізичного обстеження та вимірювання життєво важливих показників, негативний тест для котиніну в сечі та наркотичних речовин у сечі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Периндоприл/амлодипін, 5 мг/10 мг, таблетки Номер партії: R44408 Спосіб застосування: Перорально натщесерце Розмір серії: 120 000 таблеток (Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія, ЄС) Доза: 5 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 3,395 мг периндоприлу) /13,87 мг амлодипіну бесилату (що відповідає 10 мг амлодипіну)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Prestance®, 5 мг/10 мг, таблетки Номер партії: 289971 (Заявник: Servier Farma, d.o.o, Словенія, ЄС) Виробник: Servier (Ірландія) Industries Ltd, Ірландія, ЄС) Спосіб застосування: Перорально натщесерце Доза: 5 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 3,395 мг периндоприлу) /13,87 мг амлодипіну бесилату (що відповідає 10 мг амлодипіну)
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC _t та C _{max} периндоприлу та середнього значення AUC ₇₂ та C _{max} значення в плазмі крові амлодипіну та AUC _t та C _{max} досліджуваного препарату до референтного препарату має бути між 80,00 і 125,00%.



Переклад версії

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалася насамперед на частоті, частоті та тяжкості побічних ефектів (ПЕ).																																																																																											
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили для логарифмічних трансформованих AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} периндоприлу в плазмі та AUC ₇₂ і C _{max} амлодипіну в плазмі. На основі логарифмічних даних було розраховано співвідношення геометричних середніх для лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) AUC _t , AUC _{inf} та C _{max} для периндоприлу та AUC ₇₂ і C _{max} амлодипіну.																																																																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Популяція дослідження включала чоловіків-добровольців віком від 18 до 55 років, які не палили																																																																																											
20. Результати ефективності	<p><i>Фармакокінетичні Результати:</i></p> <p><i>Таблиця 2-1 Підсумок результатів дослідження на основі рівнів периндоприлу в плазмі</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Trt</th> <th>n</th> <th>Арифм Значення (CV %)</th> <th>Геометр Значення</th> <th>Контраст</th> <th>Відно- шення (%)</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Внут - Sbj CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC_t (год*нг/мл)</td> <td>A</td> <td>43</td> <td>44,66 (30)</td> <td>42,79</td> <td rowspan="2">A vs B</td> <td rowspan="2">96,02</td> <td rowspan="2">93,77- 98,33</td> <td rowspan="2">7</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>43</td> <td>46,39 (28)</td> <td>44,56</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{inf} (год*нг/мл)</td> <td>A</td> <td>43</td> <td>45,56 (29)</td> <td>43,72</td> <td rowspan="2">A vs B</td> <td rowspan="2">96,06</td> <td rowspan="2">93,86 – 98,30</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>43</td> <td>47,32 (28)</td> <td>45,52</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>43</td> <td>36,22 (28)</td> <td>34,94</td> <td rowspan="2">A vs B</td> <td rowspan="2">95,58</td> <td rowspan="2">89,62 – 101,94</td> <td rowspan="2">18</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>43</td> <td>38,13 (30)</td> <td>36,55</td> </tr> </tbody> </table> <p>CV, коефіцієнт варіації; n – кількість суб'єктів для статистичних даних, Sbj – суб'єкти, Trt – лікування</p> <p>Лікування А (Випробувальний): Периндоприл/амлодипін таблетки 5 мг/10 мг Номер партії: R44408</p> <p>Лікування В (Референтний): Prestance®, таблетки 5 мг/10 мг Номер партії: 289971</p> <p><i>Таблиця 2-2 Підсумок результатів дослідження на основі рівнів амлодипіну в плазмі</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Trt</th> <th>n</th> <th>Арифм Значення (CV %)</th> <th>Геометр Значення</th> <th>Контраст</th> <th>Відно- шення (%)</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Внут Sbj CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC₇₂ (год*нг/мл)</td> <td>A</td> <td>43</td> <td>234,41 (25)</td> <td>225,93</td> <td rowspan="2">A vs B</td> <td rowspan="2">99,27</td> <td rowspan="2">96,54 – 102,08</td> <td rowspan="2">8</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>43</td> <td>234,84 (23)</td> <td>227,59</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>43</td> <td>6,23 (23)</td> <td>6,05</td> <td rowspan="2">A vs B</td> <td rowspan="2">101,57</td> <td rowspan="2">98,26 – 104,98</td> <td rowspan="2">9</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>43</td> <td>6,13 (23)</td> <td>5,96</td> </tr> </tbody> </table> <p>CV, коефіцієнт варіації; n – кількість суб'єктів для статистичних даних, Sbj – суб'єкти, Trt – лікування</p>									Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут - Sbj CV%	AUC _t (год*нг/мл)	A	43	44,66 (30)	42,79	A vs B	96,02	93,77- 98,33	7	B	43	46,39 (28)	44,56	AUC _{inf} (год*нг/мл)	A	43	45,56 (29)	43,72	A vs B	96,06	93,86 – 98,30	6	B	43	47,32 (28)	45,52	C _{max} (нг/мл)	A	43	36,22 (28)	34,94	A vs B	95,58	89,62 – 101,94	18	B	43	38,13 (30)	36,55	Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут Sbj CV%	AUC ₇₂ (год*нг/мл)	A	43	234,41 (25)	225,93	A vs B	99,27	96,54 – 102,08	8	B	43	234,84 (23)	227,59	C _{max} (нг/мл)	A	43	6,23 (23)	6,05	A vs B	101,57	98,26 – 104,98	9	B	43	6,13 (23)	5,96
Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут - Sbj CV%																																																																																				
AUC _t (год*нг/мл)	A	43	44,66 (30)	42,79	A vs B	96,02	93,77- 98,33	7																																																																																				
	B	43	46,39 (28)	44,56																																																																																								
AUC _{inf} (год*нг/мл)	A	43	45,56 (29)	43,72	A vs B	96,06	93,86 – 98,30	6																																																																																				
	B	43	47,32 (28)	45,52																																																																																								
C _{max} (нг/мл)	A	43	36,22 (28)	34,94	A vs B	95,58	89,62 – 101,94	18																																																																																				
	B	43	38,13 (30)	36,55																																																																																								
Параметр	Trt	n	Арифм Значення (CV %)	Геометр Значення	Контраст	Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал	Внут Sbj CV%																																																																																				
AUC ₇₂ (год*нг/мл)	A	43	234,41 (25)	225,93	A vs B	99,27	96,54 – 102,08	8																																																																																				
	B	43	234,84 (23)	227,59																																																																																								
C _{max} (нг/мл)	A	43	6,23 (23)	6,05	A vs B	101,57	98,26 – 104,98	9																																																																																				
	B	43	6,13 (23)	5,96																																																																																								

Перекосяд Вирше



ЖЕРНОВА Л М
10 10 2023

	Лікування А (Випробувальний): Периндоприл/амлодипін таблетки 5 мг/10 мг Номер партії: R44408
	Лікування В (Референтний): Prestance®, таблетки 5 мг/10 мг Номер партії: 289971
21. Результати оцінки безпеки	Загалом про 23 побічних ефектів (ПЕ) повідомили 15 (32,6% суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу) протягом проходження цього дослідження. Сімнадцять (17) ПЕ 11 суб'єктів (23,9%) були оцінені як пов'язані з лікуванням або, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом [ДЛЗ]). ПЕ з найвищою частотою був головний біль (11 події, про які повідомили 7 суб'єкти [15,2 %]). Усі побічні ефекти щодо головного болю були можливо пов'язані з ДЛЗ. Один (1) суб'єкт (2,2%) не продовжив дослідження у зв'язку з ПЕ (орофарингітна біль, кашель та біль). Цей ПЕ не був пов'язаний з ДЛЗ. Усі побічні ефекти були середнього ступеня тяжкості та всі зникали без втручання до закінчення дослідження. Один ПЕ був пов'язаний з ДЛЗ. Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні серйозні побічні ефекти (СПЕ). Жоден із ПЕ не мав суттєвого впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.
22. Висновок (заклучення)	90% ДІ відносного середнього значення AUC _t периндоприлу в плазмі крові та C _{max} та відносного середнього значення AUC ₇₂ амлодипіну в плазмі крові та C _{max} досліджуваного препарату порівняння були в межах 80,00-125,00% діапазону біоеквівалентності. Можна зробити висновок про біоеквівалентність випробовуваного та референтного препаратів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Яня Рецель

(П. І. Б.)



Штамп: КРКА

КРКА
Товарна здравил д.д. (KRKA Tovarna
zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo mesto,
Slovenia)
2521



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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу
(за наявності - номер
реєстраційного посвідчення):

Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/10 таблетки
Периндоприл/амлодипін КРКА 10 мг/5 таблетки
Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/10 таблетки
Периндоприл/амлодипін КРКА 5 мг/5 таблетки

1) тип лікарського засобу, за
яким проводилася або
планується реєстрація

Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження

так ні пояснення, якщо ні

Фармакодинамічні фармакокінетичні та токсикологічні
властивості діючих речовин периндоприлу добре відомі. Тому
додаткові дослідження не потрібні.

2. Фармакологія: /

1) первинна фармакодинаміка /

2) вторинна фармакодинаміка /

3) фармакологія безпеки /

4) фармакодинамічні/
взаємодії

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та/
звіти щодо їх валідації

2) всмоктування /

3) розподіл /


перекладено
Діт

4) метаболізм /

5) виведення /

6) фармакокінетичні
взаємодії (доклінічні) /

7) інші фармакокінетичні
дослідження /

4. Токсикологія:

1) токсичність у разі
одноразового введення /

2) токсичність у разі
повторних введень /

3) генотоксичність:
in vitro /

in vivo (включаючи додаткову /
оцінку з токсикокінетики)

4) канцерогенність: /

довгострокові дослідження /

короткострокові /
дослідження
або дослідження середньої
тривалості

додаткові дослідження /

5) репродуктивна токсичність /
та токсичний вплив на
розвиток потомства:

вплив на фертильність і /
ранній ембріональний
розвиток

ембріотоксичність /

переклад Веріш
Дж



пренатальна і постнатальна /
токсичність

дослідження, при яких /
препарат вводиться
потомству (нестатевозрілим
тваринам) та/або оцінюється
віддалена дія

б) місцева переносимість /

7) додаткові дослідження /
токсичності:

антигенність (утворення /
антитіл)

імунотоксичність /

дослідження механізмів дії /

лікарська залежність /

токсичність метаболітів /

токсичність домішок /


інше /

5. Висновки щодо
доклінічного вивчення

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості периндоприлу та амлодипіну добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не потрібні. Скорочене застосування дозволяє уникнути необхідності повторних тестів на тваринах. Таким чином, доклінічний огляд базується на огляді даних, наявних у кількох наукових базах даних або опублікованих щодо активних інгредієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)

 **Штамп: КРКА**
КРКА
Товарна здравіл д. д. (KRKA
Tovarna zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo
mesto, Slovenia)
2521


Копія оригіналу
Яня Рецель

1) analytical methods and reports concerning /
their validation

2) absorption /

3) distribution /

4) metabolism /

5) excretion /

6) pharmacokinetic interactions (preclinical) /

7) other pharmacokinetic studies /

4. Toxicology:

1) single-dose toxicity /

2) toxicity in case of repeated injections /

3) genotoxicity: /
in vitro

in vivo (including additional toxicokinetic /
assessment)

4) carcinogenicity: /

long-term studies /

short-term or medium-term studies /

additional research /

5) reproductive toxicity and toxic effects on /
offspring development:

impact on fertility and early embryonic /
development



Handwritten signature in blue ink over an official blue circular stamp. The stamp contains the text "Державне агентство лікарських засобів та медичних пристроїв України" (State Agency for Medicines and Medical Devices of Ukraine) and "№ 1411" in the center.

embryotoxicity /

prenatal and postnatal toxicity /

studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects /

6) local tolerability /

7) additional toxicity studies: /

antigenicity (antibody formation) /

immunotoxicity /

study of mechanisms of action /

drug dependance /

metabolite toxicity /


toxicity of impurities /

other /

5. Conclusions on preclinical study

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of perindopril and amlodipine are well known. No further non-clinical studies are required. Abridged applications avoid the need for repetitive tests on animals. The nonclinical overview is therefore based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to the active ingredients.

Applicant (holder of registration certificate)



 (signature)

Janja Recelj

 (Name)

 **KRKA**
 KRKA
 tovarna zdravil, d.d.,
 Novo mesto

