

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):	ІЛПІО®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не проводилися, оскільки обидві діючі речовини мають широкий досвід застосування як індивідуальні референтні лікарські засоби і не мають додаткового токсикологічного ефекту на будь-який окремий орган.
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	-

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	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-

6) 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	Власні доклінічні дослідження не проводилися, оскільки обидві діючі речовини мають широкий досвід застосування як індивідуальні референтні лікарські засоби і не мають додаткового токсикологічного ефекту на будь-який окремий орган.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)
«ПРО.МЕД.ЦС
Прага а.с.», Чеська
Республіка



Попришко А. В.
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛПІО®
2. Заявник	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чеська Республіка
3. Виробник	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чеська Республіка (виробництво за повним циклом) СвіссКо Сервісес АГ, Швейцарія (виробництво in bulk, первинне і вторинне пакування, контроль якості (хімічний/фізичний контроль якості))
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	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	TLIN-BESD-05-PMD/17 «Відкрите, з однократним введенням дози, рандомізоване, з трьома періодами, з трьома послідовностями, з двома курсами введення, з частковою реплікацією, перехресним двокогортним дослідженням біоеквівалентності Телмісартану 80 мг/Індапаміду 2,5 мг (тестована форма) у порівнянні з Micardis®, таблетки по 80 мг і таблетки мг і Tertensif®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, (референтні форми) у здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статі натщесерце)»
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>20 12 2017</u> по <u>12 03 2018</u>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Молдова
9. Кількість досліджуваних	запланована: - 64 фактична: - 64
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета дослідження полягала в тому, щоб порівняти ступінь і швидкість абсорбції препарату з фіксованою дозою ТЕЛМІСАРТАН 80 мг/ІНДАПАМІД 2,5 мг, таблетки, виробництва PRO.MED.CS Praha a.s., Чеська Республіка, після однократно введеної перорально дози (1 таблетка ТЕСТОВАНОЇ форми) порівняно з еквівалентною дозою РЕФЕРЕНТНОЇ форми (одночасне введення однієї таблетки препарату Мікардіс®, таблетки по 80 мг – власник реєстраційного посвідчення у Німеччині: Boehringer Ingelheim International GmbH & Co KG, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany, та однієї таблетки, вкритої плівковою оболонкою, по 2,5 мг Tertensif® – власник реєстраційного посвідчення в Естонії: Les Laboratoires Servier Industrie, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes, France), обидві введені 64 здоровим дорослим добровольцям чоловічої та жіночої статі натщесерце, ТЕСТОВАНА форма в одному випадку та РЕФЕРЕНТНА форма в двох різних випадках, відповідно до часткової реплікації дизайну.</p> <p>Фармакокінетична оцінка базувалася на рівнях телмісартану в плазмі та рівнях індапаміду в цільній крові*.</p> <p>* Індапамід аналізували лише у пацієнтів, включених до когорти I.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкритий, з однократним введенням дози, одноцентровий, рандомізований, з частковою реплікацією, перехрестний (три послідовності, три періоди, два курси введення), двокогортний дизайн (натщесерце)</p> <p>ТЕСТОВАНА форма вводиться один раз, РЕФЕРЕНТНА форма вводиться двічі</p>
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові добровольці - чоловіки та жінки віком від ≥ 18 до ≤ 55 років</p> <p>2. Суб'єкт з індексом маси тіла в межах 18,5 та 30,0 кг/м².</p> <p>3. Нормальна гематологія (зокрема, не допускається відхилення більше ніж на $\pm 10\%$ від нормального</p>

	<p>діапазону гематокриту та кількості еритроцитів), клінічний хімічний аналіз та аналіз сечі (невеликі відхилення від норми прийнятні за умови, що значення не враховуються як клінічно значимі).</p> <p>4. Відсутність ниркової недостатності та печінкової недостатності</p> <p>5. Відсутність серцево-судинних та важких респіраторних захворювань</p> <p>6. Відсутність будь-яких гострих або хронічних інфекційних захворювань</p> <p>7. Некурці або колишні курці, які кинули палити принаймні за два роки до дослідження</p> <p>8. Тільки для жінок: негативні результати тестів на вагітність</p> <p>9. Тільки для жінок: статус без лактації</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Телмісартан 80 мг / Індапамід 2,5 мг, таблетки, вироблені ПРО.МЕД.ІЦС Прага а.с., Чеська Республіка.</p> <p>Серія № 09-051217. Термін придатності: 06/2018. Вводиться перорально, 1 таблетка з 240 мл негазованої бутильованої води кімнатної температури.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Одночасне введення Micardis® таблетки по 80 мг з Tertensif®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2.5 мг</p> <p>1. Micardis®, таблетки по 80 мг, виробництва Boehringer Ingelheim Ellas A.E., Koropi Attiki, Greece; серія № 644915, термін придатності: 11/2020; країна придбання: Німеччина.</p> <p>2. Tertensif®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2.5 мг, виробництва Les Laboratoires Servier Industrie, 905 route de Saran, 45520 Gidy, France; серія № 995081, термін придатності: 11/2020; країна придбання: Естонія.</p> <p>Вводиться перорально, 1 таблетка Micardis разом з 1 таблеткою, вкритою плівковою оболонкою Tertensif® з 240 мл негазованої бутильованої води кімнатної температури.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>AUC_{0-t}, C_{max} (як первинний); T_{max} (як вторинний); AUC_{0-inf}, %, AUC_{extra}, t_{1/2}, MRT, K_{el} (як додатковий)</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані / Життєві показники / Побічні явища
18. Статистичні методи	<p>Для телмісартану та індапаміду використовували таку процедуру:</p> <p>Для C_{max} і AUC_{0-t}: лінійна модель (впроваджена GLM в SAS) була розроблена з використанням послідовності, періоду, введення та суб'єкта в межах послідовності як фіксованих ефектів для Ін-трансформованих даних телмісартану та індапаміду. Цю процедуру було застосовано для побудови класичних (найкоротших) 90 % довірчих інтервалів для відношень середніх геометричних найменших квадратів. Критерії прийнятності для 90% довірчого інтервалу співвідношення ТЕСТ/РЕФЕРЕНТ було встановлено як 80,00%-125,00% для AUC_{0-t} обох аналітів та для C_{max} індапаміду, а для C_{max} телмісартану критерії прийнятності можна було розширити (до максимуму 69,84 – 143,19%) на основі внутрішньосуб'єктної варіабельності, яка спостерігається в дослідженні біоеквівалентності.</p> <p>Для T_{max}: Тест Wilcoxon Signed-Rank.</p> <p>Для AUC_{0-inf} ті самі тести, що й для AUC_{0-t}, але, відповідно до чинних настанов ЄС, дані не враховувалися для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Для $t_{1/2}$ K_{el}, MRT ANOVA після логарифмічного перетворення.</p> <p>Для $AUC\%extra$ проводилася лише описова статистика.</p> <p>Для всіх параметрів також була проведена описова статистика: середнє арифметичне, середнє гармонічне, середнє геометричне, SEM, стандартне відхилення, медіана, діапазон.</p> <p>Для клінічних лабораторних параметрів під час скринінгу та подальшого спостереження: парний t-тест.</p> <p>Для життєвих показників під час скринінгу та подальшого спостереження: парний t-тест. Життєві показники, виміряні до та після введення дози: описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення та діапазон).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці - чоловіки та жінки віком від ≥ 18 до ≤ 55 років, з індексом маси тіла в межах 18,5-30,0 kg/m^2

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Порівняння біоеквівалентності, первинні параметри: Введення дози ТЕСТУ проти РЕФЕРЕНТУ (Т/Р) Значення 90% довірчих інтервалів телмісартану середнього співвідношення Т/Р:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Назва тесту</th> <th rowspan="2">Параметр</th> <th rowspan="2">Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)</th> <th rowspan="2">Нижній 90% CL</th> <th rowspan="2">Верхній 90% CL</th> <th colspan="2">Допустимі межі</th> </tr> <tr> <th>LL%</th> <th>UL%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>AUC_{0-t}</td> <td>96.80</td> <td>92.25</td> <td>101.58</td> <td>80.00</td> <td>125.00</td> </tr> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>C_{max}</td> <td>89.35</td> <td>79.04</td> <td>101.01</td> <td>76.34*</td> <td>131.00*</td> </tr> </tbody> </table> <p>Значення 90% довірчих інтервалів індапаміду середнього співвідношення Т/Р:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Назва тесту</th> <th rowspan="2">Параметр</th> <th rowspan="2">Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)</th> <th rowspan="2">Нижній 90% CL</th> <th rowspan="2">Верхній 90% CL</th> <th colspan="2">Допустимі межі</th> </tr> <tr> <th>LL%</th> <th>UL%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>AUC_{0-t}</td> <td>105.97</td> <td>102.20</td> <td>109.89</td> <td>80.00</td> <td>125.00</td> </tr> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>C_{max}</td> <td>110.98</td> <td>106.64</td> <td>115.50</td> <td>80.00</td> <td>125.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Вторинні та додаткові параметри: Т та R: Телмісартан</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Назва тесту</th> <th>Параметр</th> <th>Значення тесту (тест/референт)</th> <th>Нижній 90% CL</th> <th>Верхній 90% CL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>AUC_{0-inf}</td> <td>99.79</td> <td>95.14</td> <td>104.66</td> </tr> </tbody> </table> <p>Індапамід</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Назва тесту</th> <th>Параметр</th> <th>Значення тесту (тест/референт)</th> <th>Нижній 90% CL</th> <th>Верхній 90% CL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classic 90% CI</td> <td>AUC_{0-inf}</td> <td>105.88</td> <td>102.07</td> <td>109.83</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Статистичний метод</th> <th>Телмісартан</th> <th>Індапамід</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max}</td> <td>Wilcoxon Signed-Rank Test</td> <td>0.6948 Незначний</td> <td>0.9196 Незначний</td> </tr> <tr> <td>MRT</td> <td>ANOVA</td> <td>0.18632 Незначний</td> <td>0.849436 Незначний</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2}</td> <td>ANOVA</td> <td>0.16609 Незначний</td> <td>0.962956 Незначний</td> </tr> <tr> <td>K_{e1}</td> <td>ANOVA</td> <td>0.16609 Незначний</td> <td>0.962956 Незначний</td> </tr> </tbody> </table>	Назва тесту	Параметр	Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Допустимі межі		LL%	UL%	Classic 90% CI	AUC _{0-t}	96.80	92.25	101.58	80.00	125.00	Classic 90% CI	C _{max}	89.35	79.04	101.01	76.34*	131.00*	Назва тесту	Параметр	Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Допустимі межі		LL%	UL%	Classic 90% CI	AUC _{0-t}	105.97	102.20	109.89	80.00	125.00	Classic 90% CI	C _{max}	110.98	106.64	115.50	80.00	125.00	Назва тесту	Параметр	Значення тесту (тест/референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Classic 90% CI	AUC _{0-inf}	99.79	95.14	104.66	Назва тесту	Параметр	Значення тесту (тест/референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Classic 90% CI	AUC _{0-inf}	105.88	102.07	109.83	Параметр	Статистичний метод	Телмісартан	Індапамід	T _{max}	Wilcoxon Signed-Rank Test	0.6948 Незначний	0.9196 Незначний	MRT	ANOVA	0.18632 Незначний	0.849436 Незначний	T _{1/2}	ANOVA	0.16609 Незначний	0.962956 Незначний	K _{e1}	ANOVA	0.16609 Незначний	0.962956 Незначний
Назва тесту	Параметр						Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Допустимі межі																																																																													
		LL%	UL%																																																																																				
Classic 90% CI	AUC _{0-t}	96.80	92.25	101.58	80.00	125.00																																																																																	
Classic 90% CI	C _{max}	89.35	79.04	101.01	76.34*	131.00*																																																																																	
Назва тесту	Параметр	Гео середнє співвідношення (Тест/Референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL	Допустимі межі																																																																																		
					LL%	UL%																																																																																	
Classic 90% CI	AUC _{0-t}	105.97	102.20	109.89	80.00	125.00																																																																																	
Classic 90% CI	C _{max}	110.98	106.64	115.50	80.00	125.00																																																																																	
Назва тесту	Параметр	Значення тесту (тест/референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL																																																																																			
Classic 90% CI	AUC _{0-inf}	99.79	95.14	104.66																																																																																			
Назва тесту	Параметр	Значення тесту (тест/референт)	Нижній 90% CL	Верхній 90% CL																																																																																			
Classic 90% CI	AUC _{0-inf}	105.88	102.07	109.83																																																																																			
Параметр	Статистичний метод	Телмісартан	Індапамід																																																																																				
T _{max}	Wilcoxon Signed-Rank Test	0.6948 Незначний	0.9196 Незначний																																																																																				
MRT	ANOVA	0.18632 Незначний	0.849436 Незначний																																																																																				
T _{1/2}	ANOVA	0.16609 Незначний	0.962956 Незначний																																																																																				
K _{e1}	ANOVA	0.16609 Незначний	0.962956 Незначний																																																																																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Двадцять дев'ять (29) побічних явищ виникли у п'ятнадцяти (15) суб'єктів у цьому дослідженні. Сімнадцять (17) вважалися легкими та один (1) середньої важкості.</p> <p>Під час проведення дослідження не було виявлено жодних нових проблем щодо безпеки. Аналіз парних t-тестів клінічних лабораторних параметрів виявив дванадцять (12) статистично значущих відмінностей щодо нижчих значень (гемоглобін, гематокрит, нейтрофіли, лужна фосфатаза, загальний білірубін, загальний холестерин, глюкоза в крові, сечова</p>																																																																																						

	<p>кислота, сечовина, натрій, калій і кальцій) та сім (7) статистично значущих відмінностей щодо вищих значень (базофілів, лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів, тригліцеридів, лактатдегідрогенази та рН сечі) під час спостереження порівняно зі скринінгом. Аналіз парних t-тестів життєвих показників виявив три суттєві відмінності щодо нижчих значень (SAP, DAP і HR) під час спостереження порівняно зі скринінгом. Ці статистичні відмінності не мають клінічного значення.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у цьому дослідженні, показує, що лікарський засіб із фіксованою комбінацією, що містить телмісартан та індапамід [Телмісартан 80 мг/Індапамід 2,5 мг таблетки виробництва PRO.MED.CS Praha a.s., Чеська Республіка (ТЕСТОВАНА форма)] та еквівалентною дозою РЕФЕРЕНТНИХ форм (одночасне введення однієї таблетки Micardis®, таблетки по 80 мг – власник реєстраційного посвідчення: Boehringer Ingelheim International GmbH&Co KG, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany, Виробник: Boehringer Ingelheim Ellas A.E., Koropi Attiki, Greece та однієї таблетки Tertensif®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг – власник реєстраційного посвідчення: Les Laboratoires Servier Industrie, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes, France, Виробник: Les Laboratoires Servier Industrie, 905 route de Saran, 45520 Gidy, France) є біоеквівалентними як щодо швидкості абсорбції (C_{max}), так і щодо ступеня абсорбції (AUC_{0-t}) натщесерце.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.»,
Чеська Республіка



Потришко А. В.
(П. І. Б.)