

Додаток 29
до Порядку експертизи
матеріалів/коштів для
реєстрації лікарських засобів,
які подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію),
а також перевірки подачі/змін
до реєстраційних матеріалів
під час періоду реєстрації/сертифікації
(Розділ IV, пункт 4

ЗВІТ
про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	Олмесар НА 40/12.5/5 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40/12.5/5 Олмесар НА 40/12.5/10 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40/12.5/5
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Багатокомпонентний генерик
2) проводили дослідження	<input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

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

токсичність	препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
----------------------	--

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
--------------------------------------	--

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



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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер)	Олмесар НА 40/12.5/5 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40/12.5/5 Олмесар НА 40/12.5/10 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40/12.5/5
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Macleods Pharmaceuticals Limited Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад (Marol Church Road), Андхері (Andheri) (Іст), Мумбай - 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Macleods Pharmaceuticals Limited Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія;
4. Дослідження: V Так Ні якщо ні - обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності одноразових доз комбінації фіксованої дози Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду таблеток по 40 мг/10мг/12,5 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) та Sevikar НСТ® (Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид) таблетки по 40мг/10мг/12,5 мг (DAICHI SANKYO UK LTD., UK) у здорових, дорослих добровольців при прийомі натще. No протоколу: BEQ-1760-ОАН (F) -2016 Версія No.: 02 Дата: 22 травня 2017 р
1) вид лікарського засобу, для якого планувалася реєстрація	Багатокомпонентний генерик
5. Повна назва клінічного випробування, закодований	Повна назва клінічного дослідження: Дослідження біоеквівалентності одноразових доз комбінації фіксованої дози Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду таблеток по 40 мг/10мг/12,5 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) та Sevikar НСТ®

номер клінічного дослідження	(Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид) таблетки по 40мг/10мг/12,5 мг (DAICHI SANKYO UK LTD., UK) у здорових, дорослих добровольців при прийомі натще. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-1760-OAH (F) -2016
6. Фаза клінічного дослідження	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного дослідження	Тривалість клінічної фази: 22 серпня 2017 - 28 вересня 2017 Тривалість біоаналітичної фази: 28 лютого 2018 – 05 квітня 2018 Тривалість статистичної фази: 19 квітня 2018 – 23 квітня 2018
8. Країни, де проводилось клінічне дослідження	Індія
9. Кількість учасників дослідження	32 суб'єкти (25 завершило)
10. Мета та вторинні цілі клінічного дослідження	i) Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної пероральної біодоступності одноразових доз комбінації фіксованої дози Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду по 40 мг/10мг/12,5 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) та Sevikaг НСТ® (Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид) таблетки по 40мг/10мг/12,5 мг (DAICHI SANKYO UK LTD., UK) у здорових, дорослих добровольців при прийомі натще. ii) Безпека: контролювати безпеку та переносимість одноразових доз комбінації фіксованої дози таблеток Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду по 40 мг/10мг/12,5 мг при застосуванні перорально здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, двоперіодне, двопослідовне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 32 здорових, дорослих добровольців при прийомі натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові пацієнти у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м ² до 29,99 кг / м ² (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) та з масою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутності істотного захворювання, клінічно значущих лабораторних показників, відсутності клінічно значущої історії хвороби та нормальне фізичне обстеження під час скринінгу та дотримання критеріїв включення та виключення.
13. Випробуваний препарат, спосіб введення, дозування	Склад і лікарська форма випробуваного препарату: Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид, таблетки (кожна таблетка містить Олмесартану медоксомілу 40 мг, Амлодипіну 10 мг, Гідрохлортіазиду 12,5 мг) Спосіб прийому: Застосовували перорально з 240 мл питної води. Доза: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Склад і лікарська форма еталонного препарату: Sevikaг НСТ® (Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид) таблетки по 40мг/10мг/12.5мг Спосіб прийому: Застосовували перорально з 240 мл питної води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня	Не застосовується

терапія																															
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: Визначення 90% довірчого інтервалу для C_{max}, AUC_{0-t} для Олмесартану медоксомілу та Гідрохлортіазиду та C_{max}, AUC_{0-72} для Амлодипіну є основою для надання висновку про біоеквівалентність тестового та референтного лікарських засобів. Якщо довірчі інтервали повністю входять в діапазон 80,00 - 125,00% для логарифмічно перетворених C_{max}, AUC_{0-t} для Олмесартану медоксомілу та Гідрохлортіазиду та C_{max}, AUC_{0-72} для Амлодипіну, тоді тестовий та референтний препарати вважатимуться біоеквівалентними.</p>																														
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Контроль безпеки та переносимості при застосуванні однієї дози комбінації фіксованої дози таблеток Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду по 40 мг/10мг/12,5 мг у здорових, дорослих добровольців натщесерце.</p>																														
18. Статистичні методи	<p>Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_{0-t} для Олмесартану медоксомілу та Гідрохлортіазиду та C_{max}, AUC_{0-72} для Амлодипіну аналізуються за допомогою моделі ANOVA. Розраховані 90% -ний довірчий інтервал для співвідношення середніх показників (середні геометричні) для C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Співвідношення середніх значень AUC_{0-t} до $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного лікарських засобів виражається у відсотках, використовуючи програмне забезпечення SAS® версії 9.2.</p>																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать Чоловіча Вік від 18 до 43 років Раса - азіатський індійськ</p>																														
20. Результати ефективності	<p>90% довірчий інтервал для олмесартану зведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="351 1232 1356 1691"> <tr> <td colspan="7">Середнє геометричне, співвідношення(T/R) (%), внутрішньосуб'єктна варіабельність (%), потужність та 90% довірчий інтервал для олмесартану (25 чол)</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньосуб'єктна варіабельність (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Референтний (R)</th> <th>Тестовий (T)</th> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг / мл)</td> <td>1318.568</td> <td>1280.917</td> <td>97.14</td> <td>16.99</td> <td>99.15</td> <td>89.46-105.49</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг * год / мл)</td> <td>9307.097</td> <td>9066.299</td> <td>97.41</td> <td>16.42</td> <td>99.41</td> <td>89.95-105.49</td> </tr> </table> <p>90% довірчий інтервал для амлодипіну зведені нижче:</p> <p>Середнє геометричне, співвідношення(T/R) (%), внутрішньосуб'єктна варіабельність (%), потужність та 90% довірчий інтервал для амлодипіну (25</p>	Середнє геометричне, співвідношення(T/R) (%), внутрішньосуб'єктна варіабельність (%), потужність та 90% довірчий інтервал для олмесартану (25 чол)							Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)	Референтний (R)	Тестовий (T)	C_{max} (нг / мл)	1318.568	1280.917	97.14	16.99	99.15	89.46-105.49	AUC_{0-t} (нг * год / мл)	9307.097	9066.299	97.41	16.42	99.41	89.95-105.49
Середнє геометричне, співвідношення(T/R) (%), внутрішньосуб'єктна варіабельність (%), потужність та 90% довірчий інтервал для олмесартану (25 чол)																															
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																									
	Референтний (R)	Тестовий (T)																													
C_{max} (нг / мл)	1318.568	1280.917	97.14	16.99	99.15	89.46-105.49																									
AUC_{0-t} (нг * год / мл)	9307.097	9066.299	97.41	16.42	99.41	89.95-105.49																									

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
	Референтний (R)	Тестовий (T)				
С _{max} (нг / мл)	8.239	8.188	99.38	8.56	100.00	95.32-103.62
AUC ₀₋₇₂ (нг * год / мл)	293.047	297.620	101.56	8.54	100.00	97.42-105.88

90% довірчий інтервал для гідрохлортіазиду зведені нижче:

Середнє геометричне, співвідношення(T/R) (%), внутрішньосуб'єктна варіабельність (%), потужність та 90% довірчий інтервал для гідрохлортіазиду (25 чол)

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
	Референтний (R)	Тестовий (T)				
С _{max} (нг / мл)	96.668	97.647	101.01	18.90	97.72	92.18-110.69
AUC _{0-t} (нг * год / мл)	706.828	672.859	95.19	18.10	98.44	87.21-103.91

21. Результати безпеки

- П'ять суб'єктів зазнали небажаних явищ протягом періоду дослідження (суб'єкти № 17, 18, 19, 26 та 32).
- Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про небажані явища для чотирьох суб'єктів (суб'єкти № 12, 17, 25 та 26).

22. Висновок

90% довірчий інтервал для співвідношення (Тестовий препарат /Референтний препарат) для С_{max}, AUC_{0-t} для Олмесартану медоксомілу та Гідрохлортіазиду та С_{max}, AUC₀₋₇₂ для Амлодипіну знаходиться у допустимих межах біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.

Таким чином, зроблено висновок, що тестовий лікарський засіб, комбінована фіксована доза Олмесартану медоксомілу/ Амлодипіну/Гідрохлортіазиду по 40 мг/10мг/12,5 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) біоеквівалентний референтному лікарському засобу Sevikar НСТ® (Олмесартану медоксоміл/ Амлодипін/Гідрохлортіазид) таблетки по 40мг/10мг/12,5 мг (DAICHI SANKYO UK LTD., UK) при прийомі здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.

Заявник (власник РП)

Macleods Pharmaceuticals Limited

Голова представництва

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»



Пан Віджай Бадекар