

<p>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)</p>	<p>Annex 29 to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (Paragraph 4, Section IV)</p>
---	---

ЗВІТ про доклінічні дослідження / NON-CLINICAL STUDY REPORT

<p>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): / Name of the medicinal product (Marketing Authorization number, if any):</p>	<p>Olmestad A film coated tablets 20/5mg and 40/10mg</p>
<p>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація / type of the medicinal product for which the registration was conducted or planned to be conducted</p>	<p>Olmesartan medoxomil/Amlodipine film coated tablets (generic medicinal product registration)</p>
<p>2) проведені дослідження / conducted studies</p>	<p><input type="checkbox"/> так / yes <input checked="" type="checkbox"/> ні / no якщо ні, обґрунтувати / if no, provide rationale</p> <p>The applicant has not conducted any toxicological or pharmacological studies on Olmestad A film-coated tablets. Olmestad A film-coated tablets have been developed as a generic medicinal product with reference to the originator Sevikar®, Daiichi-Sankyo Ltd. The SmPC for Olmestad A is based on the approved SmPC for Sevikar® and there are no differences in the indication, dosage, contraindications, warnings and precautions. All strengths of the generic formulation have the same qualitative composition and the proportions of active ingredient and excipients are the same.</p>
<p>2. Фармакологія: / Pharmacology:</p>	<p>Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.</p>



1) первинна фармакодинаміка / primary pharmacodynamics	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
2) вторинна фармакодинаміка / secondary pharmacodynamics	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
3) фармакологія безпеки / safety pharmacology	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
4) фармакодинамічні взаємодії / pharmacodynamic interactions	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
3. Фармакокінетика: / Pharmacokinetics:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації / analytical procedures and validation reports	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
2) всмоктування / absorption	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
3) розподіл / distribution	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
4) метаболізм / metabolism	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
5) виведення / excretion	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) / pharmacokinetic interactions (non-clinical)	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
7) інші фармакокінетичні дослідження / other pharmacokinetic studies	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.



4. Токсикологія: / Toxicology:	
1) токсичність у разі одноразового введення / single-dose toxicity	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
2) токсичність у разі повторних введень / repeated-dose toxicity	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
3) генотоксичність: in vitro / genotoxicity: in vitro	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) / in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
4) канцерогенність: / carcinogenicity:	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
довгострокові дослідження / long-term studies	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості / short-term studies or mid-term studies	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
додаткові дослідження / additional studies	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: / reproductive and developmental toxicity studies:	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.

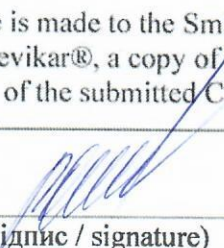


вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток / effect on fertility and early embryonic development	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
ембріотоксичність / embryotoxicity	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
пренатальна і постнатальна токсичність / prenatal and postnatal toxicity	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія / studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
6) місцева переносимість / local tolerance	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
7) додаткові дослідження токсичності: / additional toxicity studies:	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
антигенність (утворення антитіл) / antigenicity (antibody production)	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
імунотоксичність / immunotoxicity	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
дослідження механізмів дії / mechanistic study	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
лікарська залежність / drug dependence	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.




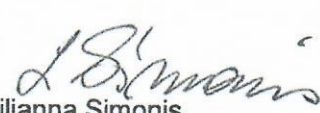
токсичність метаболітів / toxicity of metabolites	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
токсичність домішок / toxicity of impurities	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
інше / other	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення / Conclusions on non-clinical study	Reference is made to the SmPC of the originator product Sevikar®, a copy of which is provided in Module 4 of the submitted CTD dossier.

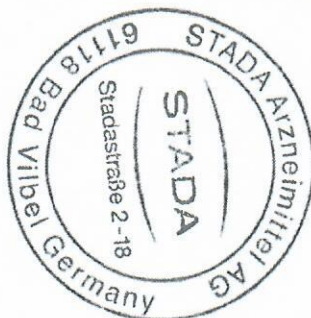
Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення) /
Applicant (Marketing
Authorization Holder)


_____ (підпис / signature)

_____ (П. І. Б. / Full name)


i. A. Ivana Korimova
Manager Regulatory Submissions non-EEA
Global Regulatory Affairs


i. A. Lilianna Simonis
Specialist Regulatory Submissions non-EEA
Global Regulatory Affairs



<p>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)</p>	<p>Annex 30 to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (Paragraph 4, Section IV)</p>
---	---

ЗВІТ про клінічне випробування / CLINICAL TRIAL REPORT

<p>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) / Name of the medicinal product (Marketing Authorization number, if any)</p>	<p>Olmestad A film coated tablets 20/5mg and 40/10mg</p>
<p>2. Заявник / Applicant</p>	<p>STADA Arzneimittel AG, Germany</p>
<p>3. Виробник / Manufacturer</p>	<p>Hemofarm A.D., Serbia*</p> <p><i>* The test products used in the comparative bioavailability study described herein were manufactured by STADA Arzneimittel AG, Germany. During the product's lifecycle, manufacture of the drug product has been transferred from STADA Arzneimittel AG to Hemofarm A.D., Serbia. Hemofarm A.D. is a 100% subsidiary of STADA Arzneimittel AG.</i></p>
<p>4. Проведені дослідження: / Conducted trials:</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> так / yes <input type="checkbox"/> ні / no якщо ні, обґрунтувати / if no, provide rationale</p> <p>In accordance with regulatory requirements applicable to generic medicinal products, the bioequivalence of Olmestad A to the originator product, Sevikar® (Daiichi-Sankyo Ltd) has been assessed in comparative bioavailability studies.</p> <p>The Applicant has not conducted any clinical studies on Olmesartan/Amlodipine film-coated tablets. Olmesartan/Amlodipine film-coated tablets</p>



	proposed for marketing have been developed as generic medicinal product with reference to Sevikar®, Daiichi-Sankyo Ltd. The Summary of Product Characteristics (SmPC) for Olmesartan/Amlodipine film-coated tablets is based on the approved SmPC for Sevikar® and there are no differences in the indication, dosage, contraindications, warnings and precautions.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація / type of the medicinal product for which the registration was conducted or planned to be conducted	Olmesartan medoxomil/Amlodipine film coated tablets (generic medicinal product registration)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування / Complete title of the clinical trial and the code number of the clinical trial)	Study Code: 453B15 Study Title: Bioequivalence study of olmesartan and amlodipine after single dose administration (fasting conditions) of Olmesartan/Amlodipin 40/10 mg film-coated tablets (Test product) and Sevikar® 40 mg/10 mg Filmtabletten (Reference product) in healthy subjects
6. Фаза клінічного випробування / CT phase	Bioequivalence study
7. Період проведення клінічного випробування / CT time frame	з / from 19.11.2015 по / till 23.05.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування / CT countries	Turkey
9. Кількість досліджуваних / Number of subjects	запланована: / planned: 40 фактична: / actual: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування / Objective and secondary endpoints of the clinical trial	This study was designed to determine the bioavailability and to assess bioequivalence of the test product and the reference product containing 40 mg olmesartan medoxomil and 10 mg amlodipine after single dose administration under fasting conditions in healthy subjects. The secondary objective of the present trial was to investigate the safety and the tolerability of Olmesartan/Amlodipin 40/10 mg film-coated



	tablets versus Sevikar® 40 mg/10 mg Filmtabletten in healthy subjects.
11. Дизайн клінічного випробування / CT design	<p>Study design: single dose, randomised, open label, two-treatment, two-period, two-sequence crossover, at one study site</p> <p>Wash-out period: 21 days</p> <p>Administration route: oral</p> <p>Dosage regimen: single dose</p> <p>Dosage: 40 mg olmesartan medoxomil and 10 mg amlodipine</p>
12. Основні критерії включення / Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> · Healthy, Caucasian, male subjects 18 – 55 years of age · Body mass index within the range of 18.5 – 30 kg/m² (limits included) · Findings within the range of clinical acceptability in medical history and physical examination unless the clinical investigator considers the deviation to be irrelevant for the purpose of the study · Laboratory values within the normal range unless the clinical investigator considers the deviation to be irrelevant for the purpose of the study · Normal ECG and vital signs (normal blood pressure and heart rate measured under stabilised conditions at screening visit after at least 5 minutes of rest in sitting position: systolic blood pressure 100 - 140 mmHg, diastolic blood pressure 60 - 90 mmHg and heart rate 50 - 100 beats per minute; normal body temperature (35.4 °C – 37.8 °C)), or abnormalities which the clinical investigator does not consider a disqualification for participation in the study · Willingness to undergo a pre-study physical examination and pre- and post-study laboratory investigations · Ability to comprehend subject information and informed consent given in written form



	<ul style="list-style-type: none"> · Non-smokers and no usage of any other tobacco products.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії / Investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>Name: Olmesartan/Amlodipin 40/10 mg film-coated tablets</p> <p>Drug substance: olmesartan medoxomil and amlodipine besilate</p> <p>Dose: 40 mg olmesartan medoxomil and 10 mg amlodipine</p> <p>Administration: oral</p> <p>Formulation: film-coated tablet</p> <p>Batch number: 1458 TF 340/5</p> <p>Manufacture date: 07/2015</p> <p>Retest date: 07/2016</p> <p>Developed by: STADA Arzneimittel AG, Germany</p> <p>Manufactured by: STADA Arzneimittel AG, Germany</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії / Comparator product, method of administration, strength</p>	<p>Name: Sevikar® 40 mg/10 mg Filmtabletten</p> <p>Drug substance: olmesartan medoxomil and amlodipine besilate</p> <p>Dose: 40 mg olmesartan medoxomil and 10 mg amlodipine</p> <p>Administration: oral</p> <p>Formulation: film-coated tablet</p> <p>Batch number: 197981</p> <p>Expiry date: 04/2018</p> <p>Marketing authorization holder: Daiichi-Sankyo Europa GmbH, Germany</p>
<p>15. Супутня терапія / Concomitant therapy</p>	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Any use of drug, prescribed or OTC (inclusive herbal remedies), within 2 weeks (or within six elimination half lives of this medication, whichever is longer) prior to the first administration of study medication



	<ul style="list-style-type: none"> · Intake of enzyme-inducing or organotoxic within 4 weeks before start of the clinical trial · Medication with products known to alter the major organs or systems such as CYP3A4 inducers (e.g. dexamethasone, phenytoin, oxcarbazepine, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or Hypericum perforatum, also known as St. John's Wort), CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine, ciprofloxacin), CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin), CYP2C9 inhibitors (such as voriconazole) any other CYP3A4 metabolized drugs (e.g. triazolobenzodiazepines, dihydropyridine calcium channel blockers, certain HMG-CoA reductase inhibitors, i.e. statins), CYP2D6 metabolized drugs (e.g. warfarin, metoprolol), and histamine antagonist (e.g. loratadine, fexofenadine, ebastine, promethazine, quetiapine, cimetidine, ranitidine) within 2 months prior to IMP administration
<p>16. Критерії оцінки ефективності / Efficacy endpoints</p>	<p>Primary variables for the assessment of bioequivalence were AUC_{0-t} and C_{max}, and secondary pharmacokinetic parameters were AUC_{0-inf}, %extrapolated AUC, t_{max}, t_{1/2}, and λ_z.</p> <p>Bioequivalence was confirmed when the point estimates and 90% confidence intervals of the primary parameters were within the generally accepted limits of 80.00% to 125.00%.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки / Safety endpoints</p>	<p>Safety assessments were performed as follows:</p> <p>Vital signs and adverse events were recorded. Within 11 - 16 days after last blood sampling in the last treatment period the ECG, the clinical routine laboratory parameters and physical examination were repeated.</p> <p>Clinical safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • general medical examination • heart rate and blood pressure measurements (sitting position) • 12-lead ECG • documentation of adverse events



	<p>Clinical laboratory safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical chemistry • haematology • urinalysis • HIV, HBsAg, HCV (only done at screening) • urine drug screening (6 drugs) 															
<p>18. Статистичні методи / Statistical methods</p>	<p>For assessment of bioequivalence 90 %-confidence intervals for the formulation ratio in the parameters AUC(0-t) and Cmax of olmesartan and for the parameters AUC(0-72h) and Cmax of amlodipine were calculated using the lntransformed data. Bioequivalence assessment criteria were applied for the parameters AUC(0-t) and Cmax of olmesartan and for the parameters AUC(0-72h) and Cmax of amlodipine.</p>															
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) / Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Type: healthy Caucasian subjects Gender: male Age: 18 – 55 years of age Body weight: Body Mass Index within the range of 18.5 – 30 kg/m²</p>															
<p>20. Результати ефективності / Efficacy outcomes</p>	<p><u>Olmesartan:</u></p> <p>Calculated 90 %-confidence intervals, geometric mean ratios (T/R) and CVres (%) from the OLS analysis of olmesartan (N = 39)</p> <table border="1" data-bbox="746 1294 1359 1391"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>LCL (%)</th> <th>Ratio (%)</th> <th>UCL (%)</th> <th>CV_{res} (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(0-t)</td> <td>93.52</td> <td>97.95</td> <td>102.59</td> <td>12.15</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>93.59</td> <td>98.69</td> <td>104.07</td> <td>13.95</td> </tr> </tbody> </table> <p>LCL = lower 90 %-confidence limit UCL = upper 90 %-confidence limit</p> <p>The results of this study show that for the extent of absorption (AUC(0-t)) and the rate of absorption (Cmax) the 90 %-confidence intervals lie within the acceptance range of 80.00 % - 125.00 % for olmesartan.</p> <p><u>Amlodipine:</u></p> <p>Calculated 90 %-confidence intervals, geometric mean ratios (T/R) and CVres (%) from the OLS analysis of amlodipine (N = 39)</p>	Parameter	LCL (%)	Ratio (%)	UCL (%)	CV _{res} (%)	AUC _(0-t)	93.52	97.95	102.59	12.15	C _{max}	93.59	98.69	104.07	13.95
Parameter	LCL (%)	Ratio (%)	UCL (%)	CV _{res} (%)												
AUC _(0-t)	93.52	97.95	102.59	12.15												
C _{max}	93.59	98.69	104.07	13.95												



Parameter	LCL (%)	Ratio (%)	UCL (%)	CV _{res} (%)
AUC _(0-72h)	98.85	103.48	108.34	12.03
C _{max}	98.09	102.32	106.72	11.07

LCL = lower 90 %-confidence limit
UCL = upper 90 %-confidence limit

The results of this study show that for the extent of absorption (AUC(0-72h)) and the rate of absorption (C_{max}) the 90 %-confidence intervals lie within the acceptance range of 80.00 % - 125.00 % for amlodipine.

21. Результати безпеки / Safety outcomes

The single doses of Olmesartan/Amlodipin 40/10 mg film-coated tablets (STADA Arzneimittel AG, Germany) in one period and of Sevikar® 40 mg/10 mg Filmtabletten (Daiichi-Sankyo Europa GmbH, Germany) in the other period were well tolerated.

During the study one subject (No. 006) was withdrawn by the investigator due to adverse event after drug administration in the first treatment period. This subject was not replaced.

There were no clinically significant changes observed by the investigators in the physical examination or laboratory parameters during the study.

There were 10 adverse events observed in 9 subjects. These were headache (5 with test product, 3 with reference product), itching (1 with test product) and nausea (1 with reference product).

All observed adverse events were non-serious and of mild or moderate intensity (5 adverse events were classified as mild and 5 adverse events were classified as moderate). 8 observed adverse events were considered related (8 possible related events) to investigational products.

6 adverse events were observed with the test product in 6 subjects and 4 adverse events were observed with the reference product in 3 subjects.

One subject needed therapy for adverse event.

All subjects recovered fully.

22. Висновок (заключення) / Conclusion (findings)

In summary it is concluded that for the extent of absorption (AUC(0-t)) and the rate of absorption



	(C _{max}) bioequivalence is accepted for olmesartan and it is concluded that for the extent of absorption (AUC(0-72h)) and the rate of absorption (C _{max}) bioequivalence is accepted for amlodipine.
--	--


Заявник (власник
реєстраційного посвідчення) /
Applicant (Marketing
Authorization Holder)

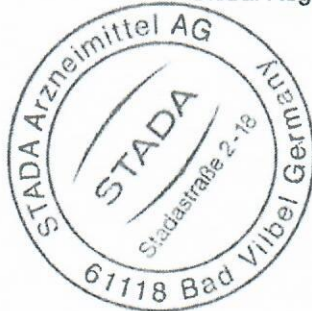


(підпис / signature)

(П. І. Б. / Full name)


i. A. Ivana Korimová
Manager Regulatory Submissions non-EEA
Global Regulatory Affairs


i. A. Lilianna Simonis
Specialist Regulatory Submissions non-EEA
Global Regulatory Affairs



	<p>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)</p>
--	--

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Олместад А: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20/5 мг та 40/10 мг
2. Заявник	«СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)
3. Виробник	<p>«Хемофарм А.Д.», Сербія (Hemofarm A.D., Serbia)*</p> <p><i>*Випробувані препарати, які використані в порівняльному дослідженні біодоступності, описаному в цьому звіті, були виготовлені компанією «СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина. Протягом життєвого циклу препарату виробництво лікарського засобу було передано від компанії «СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина до компанії «Хемофарм А.Д.», Сербія. «Хемофарм А.Д.» є 100% дочірньою компанією «СТАДА Арцнайміттель АГ».</i></p>
4. Проведені дослідження:	<p><input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Генеричний лікарський засіб</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Олмесартану медоксоміл/Амлодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (реєстрація генеричного лікарського засобу)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Код дослідження: 453B15</p> <p>Назва дослідження: Дослідження біоеквівалентності олмесартану та амлодипіну після одноразового прийому (натщесерце) олмесартану/амлодипіну 40/10 мг, вкритих плівковою оболонкою (досліджуваний препарат), та Севікар® 40 мг/10 мг, вкритих</p>

	плівковою оболонкою (референтний препарат), у здорових суб'єктів
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	від 19.11.2015 до 28.12.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Туреччина
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 40 рандомізовано: 40 проаналізовано: 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Це дослідження було призначене для визначення біодоступності та оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату та референтного препарату, що містить 40 мг олмесартану медоксомілу та 10 мг амлодипіну, після одноразового застосування натщесерце у здорових суб'єктів.</p> <p>Вторинною метою даного дослідження було вивчення безпеки та переносимості олмесартану/амлодипіну 40/10 мг, вкритих плівковою оболонкою, у порівнянні з Севікаром® 40 мг/10 мг, вкритим плівковою оболонкою, у здорових суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дизайн дослідження: однодозове, рандомізоване, відкрите, з двома методами лікування, двоперіодне, двопослідовне перехресне, в одному місці дослідження</p> <p>Період вимивання: 21 день</p> <p>Шлях застосування: пероральний</p> <p>Схема прийому: разова доза</p> <p>Дозування: 40 мг олмесартану медоксомілу та 10 мг амлодипіну</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові суб'єкти чоловічої статі європейської раси віком 18-55 років • Індекс маси тіла в межах 18,5-30 кг/м² (включно з граничними значеннями) • Дані анамнезу та фізикального обстеження в межах клінічної прийнятності, якщо клінічний

	<p>дослідник вважає відхилення допустимим з огляду на мету дослідження</p> <ul style="list-style-type: none">• Дані лабораторних аналізів знаходяться в межах діапазону нормальних значень, якщо клінічний дослідник вважає відхилення допустимим з огляду на мету дослідження• Нормальна ЕКГ та показники життєдіяльності (нормальний артеріальний тиск та частота серцевих скорочень, виміряні в стабілізованих умовах під час скринінгового візиту після щонайменше 5 хвилин відпочинку в положенні сидячи: систолічний артеріальний тиск 100-140 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск 60-90 мм рт.ст. та частота серцевих скорочень 50-100 ударів на хвилину; нормальна температура тіла (35,4 °C-37,8 °C)), або відхилення від норми, які клінічний дослідник не розглядає як дискваліфікацію для участі в дослідженні• Готовність пройти фізикальне обстеження перед дослідженням, а також лабораторні дослідження до та після дослідження• Здатність розуміти інформацію, наведену в формі інформації для пацієнта та інформованої згоди у письмовій формі
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти, які не палять і не вживають жодних інших тютюнових виробів.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва: Олмесартан/Амлодипін 40/10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>Діюча речовина: олмесартану медоксоміл та амлодипіну бесилат</p> <p>Доза: 40 мг олмесартану медоксомілу та 10 мг амлодипіну</p> <p>Шлях застосування: пероральний</p> <p>Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>Номер серії: 1458 TF 340/5</p> <p>Дата виготовлення: 07.2015</p> <p>Дата повторного випробування: 07.2016</p> <p>Розроблено: СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)</p> <p>Виробник: СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва: Севікар® 40 мг/10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>Діюча речовина: олмесартану медоксоміл та амлодипіну безилат</p> <p>Доза: 40 мг олмесартану медоксомілу та 10 мг амлодипіну</p> <p>Шлях застосування: пероральний</p> <p>Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>Номер серії: 197981</p> <p>Дата закінчення терміну придатності: 04.2018</p> <p>Власник реєстраційного посвідчення: Даічі-Санкіо Європа ГмбХ, Німеччина</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом дослідження, жодні інші лікарські засоби (препарати, що відпускаються лише за рецептом, та препарати, що відпускаються без рецепта) не були дозволені під час дослідження, окрім тих, що зазначені в критеріях включення, в екстрених випадках та на розсуд дослідника. Один суб'єкт (№ 006) отримував препарат Авіл ампула 2 мл</p>

	<p>(фенірамін: 45,5 мг/мл в/м) від свербіжжю. Дослідник вилучив досліджуваного 006 з дослідження у зв'язку з небажаним явищем. Жоден з інших суб'єктів не приймав жодної супутньої терапії.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинними змінними для оцінки біоеквівалентності були AUC_{0-t} і C_{max}, а вторинними фармакокінетичними параметрами – AUC_{0-inf}, % екстрапольованої AUC, t_{max}, t_{1/2} та λ_z.</p> <p>Біоеквівалентність підтверджувалася, коли точкові оцінки та 90% довірчі інтервали первинних параметрів перебували у загальноприйнятих межах 80,00-125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінку безпеки проводили у наступний спосіб:</p> <p>Зафіксовані життєво важливі показники та небажані явища.</p> <p>Через 11-16 днів після останнього забору крові в останньому періоді лікування повторювали ЕКГ, клінічні рутинні лабораторні показники та фізикальне обстеження.</p> <p>Клінічна безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • загальний медичний огляд • вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску (положення сидячи) • ЕКГ у 12 відведеннях • документування небажаних явищ <p>Клінічна лабораторна безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • клінічний біохімічний аналіз крові • гематологічний аналіз крові • загальний аналіз сечі • ВІЛ, поверхневий антиген вірусу гепатиту В, вірус гепатиту С (тільки під час скринінгу) • скринінг препаратів в сечі (6 препаратів)
18. Статистичні методи	<p>Для оцінки біоеквівалентності 90% довірчих інтервалів для співвідношення формул для параметрів AUC(0-t) та C_{max} олмесартану та для параметрів AUC(0-72h) та C_{max} амлодипіну були розраховані з використанням нетрансформованих даних. Критерії оцінки біоеквівалентності застосовувалися для</p>

	параметрів AUC(0-t) та Cmax олмесартану та для параметрів AUC(0-72h) і Cmax амлодипіну.																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Тип: здорові представники європеїдної раси Стать: чоловіча Вік: 18-55 років Маса тіла: Індекс маси тіла в межах 18,5-30 кг/м ²																														
20. Результати ефективності	<p><u>Олмесартан:</u></p> <p>Розраховані 90% довірчі інтервали, середні геометричні співвідношення (T/R) та CV_{res} (%) за даними OLS-аналізу олмесартану (N = 39)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>НДІ (%)</th> <th>Відношення (%)</th> <th>ВДІ (%)</th> <th>CV_{res} (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(0-t)</td> <td>93,52</td> <td>97,95</td> <td>102,59</td> <td>12,15</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>93,59</td> <td>98,69</td> <td>104,07</td> <td>13,95</td> </tr> </tbody> </table> <p>НДІ = нижня межа 90% довірчого інтервалу ВДІ = верхня межа 90% довірчого інтервалу</p> <p>Результати цього дослідження показують, що для ступеня абсорбції (AUC(0-t)) і швидкості абсорбції (Cmax) 90% довірчі інтервали лежать в межах прийняттого діапазону 80,00%-125,00% для олмесартану.</p> <p><u>Амлодипін:</u></p> <p>Розраховані 90% довірчі інтервали, середні геометричні співвідношення (T/R) та CV_{res} (%) за даними OLS-аналізу амлодипіну (N = 39)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>НДІ (%)</th> <th>Відношення (%)</th> <th>ВДІ (%)</th> <th>CV_{res} (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(0-72h)</td> <td>98,85</td> <td>103,48</td> <td>108,34</td> <td>12,03</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>98,09</td> <td>102,32</td> <td>106,72</td> <td>11,07</td> </tr> </tbody> </table> <p>НДІ = нижня межа 90% довірчого інтервалу ВДІ = верхня межа 90% довірчого інтервалу</p> <p>Результати цього дослідження показують, що для ступеня абсорбції (AUC(0-72h)) і швидкості абсорбції (Cmax) 90% довірчі інтервали лежать в межах прийняттого діапазону 80,00%-125,00% для амлодипіну.</p>	Параметр	НДІ (%)	Відношення (%)	ВДІ (%)	CV _{res} (%)	AUC _(0-t)	93,52	97,95	102,59	12,15	Cmax	93,59	98,69	104,07	13,95	Параметр	НДІ (%)	Відношення (%)	ВДІ (%)	CV _{res} (%)	AUC _(0-72h)	98,85	103,48	108,34	12,03	Cmax	98,09	102,32	106,72	11,07
Параметр	НДІ (%)	Відношення (%)	ВДІ (%)	CV _{res} (%)																											
AUC _(0-t)	93,52	97,95	102,59	12,15																											
Cmax	93,59	98,69	104,07	13,95																											
Параметр	НДІ (%)	Відношення (%)	ВДІ (%)	CV _{res} (%)																											
AUC _(0-72h)	98,85	103,48	108,34	12,03																											
Cmax	98,09	102,32	106,72	11,07																											
21. Результати безпеки	Одноразові дози олмесартану/амлодипіну 40/10 мг, вкритих плівковою оболонкою (STADA Arzneimittel AG, Німеччина), в один період та Севікар® 40 мг/10 мг, вкритих плівковою оболонкою (Daiichi-Sankyo Europa GmbH, Німеччина), в інший період переносилися добре.																														

	<p>6 небажаних явищ спостерігалися при застосуванні досліджуваного препарату у 6 суб'єктів і 4 небажані явища спостерігалися при застосуванні референтного препарату у 3 суб'єктів.</p> <p>Один суб'єкт потребував лікування побічного явища.</p> <p>У всіх суб'єктів побічні явища повністю минули.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати дослідження 453В15 свідчать, що для ступеня абсорбції (AUC(0-t)) і швидкості абсорбції (Cmax) 90% довірчі інтервали лежать в межах прийняттого діапазону 80,00%-125,00% для олмесартану та амлодипіну.</p> <p>Таким чином, біоеквівалентність олмесартану та амлодипіну доведена.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Представник заявника



(підпис)

НІКОЛАЄНКО Н.І.

(ПІБ)