

Annex 29

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Preclinical research report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Telmista® Trio (Telmisartan/amlodipine/HCTZ) 40 mg/5 mg/12.5 mg, 80 mg/10 mg/12.5 mg, 80 mg/10 mg/25 mg, 80 mg/5 mg; 12.5 mg tablets				
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	fixed combination				
2) the undertaken study:	<input type="radio"/>	yes	<input type="radio"/>	no	if not explain
2. Pharmacology:					
1) primary pharmacodynamics	<p>The influence of two salts of amlodipine on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats</p> <p>8.0. CONCLUSIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine maleate and besylate at all selected doses (1, 3 and 10 mg/kg) decreased systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats when compared to initial value of SBP before dosing. • Amlodipine maleate and besylate at 3 mg/kg significantly decreased SBP from the 2nd h to the 6th h of experiment compared to the control animals. • The highest decrease in SBP was demonstrated by both amlodipine salts at 10 mg/kg dose. The decrease was during experiment (24 h) approximately 30% and reached the peak with the 35% in the 5th h after dosing. • Dose-response relationship was demonstrated for both amlodipine salts. <p>The results of the study demonstrated that amlodipine is effective anti-hypertensive drug and that there is no difference in anti-hypertensive efficacy of both amlodipine salts (maleate and besylate).</p>				

М. Київ • Україна • ТОВАРИСТВО «КРКА УКРАЇНА» ІДЕНТИФІКАЦІЙНО-РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ЦЕНТР
 ДОКУМЕНТ ДЛЯ ЗАКРИТТЯ АДАПТИВНОГО ПРОЦЕСУ
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

2) secondary pharmacodynamics	/
3) safety pharmacology	/
4) pharmacodynamic interactions	/

3. Pharmacokinetics:

In accordance with Article 10(1) of Directive 200 1/83/EC, no additional pharmacokinetics studies in animals are required. For this reason, no additional preclinical studies have been performed.

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	Acute toxicity of amlodipine maleate and amlodipine besylate after oral administration in mice
-------------------------	--

ЗГІДНО З О
 ВІДАТІ ВЕР
 ЛІКАРСЬКИХ
 ГОНЧАРОВА О А

8. CONCLUSION

Acute toxicity study was performed in mice after oral administration of two amlodipine salts, i.e. amlodipine maleate and amlodipine besylate. Clinical signs of toxicity, mortality and body weight changes were recorded within 14 days of observation period. All animals were pathomorphologically examined.

Respiratory depression, sedation/decreased locomotor activity, piloerection and hypothermia were registered in animals short time after dosing. Most of animals died within 6 h after treatment. Alterations in the gastrointestinal tract were found in these animals. Both salts of amlodipine do not change general condition and behavior of animals during the following days and no substance-related changes were found by pathomorphological examination of surviving animals at the termination of observation period. No differences concerning clinical signs of toxicity and gross pathological findings were registered between two amlodipine salts.

Body weight gain decreased only in mice administered amlodipine maleate on the 3rd day after dosing.

Taking into consideration calculated LD₅₀ values and confidence limits, no differences in toxicity among two amlodipine salts and sexes were found. The LD₅₀ values of amlodipine maleate were 16.3 mg/kg in males and 18.3 mg/kg in females. After amlodipine besylate dosing, the LD₅₀ values were 30.7 and 44.0 mg/kg in males and females, respectively.

With respect to obtained LD₅₀ values, both amlodipine salts were considered to be high toxic in mice following oral dosing.

Acute toxicity of amlodipine maleate and amlodipine besylate after intravenous administration in mice

8. CONCLUSION

Acute toxicity study was performed in mice after intravenous administration of two amlodipine salts, i.e. amlodipine maleate and amlodipine besylate. Clinical signs of toxicity, mortality and body weight changes were recorded within 14 days of observation period. All animals were pathomorphologically examined.

Respiratory depression, sedation/decreased locomotor activity, piloerection and tremor were registered in mice immediately after dosing. Animals died within 3-15 minutes after treatment.

Pathological alterations related to treatment included persistent pulmonary oedema and slight/moderate gaseous distension of the small intestine, cecum and colon, and were seen in animals that died short time after dosing. No other gross changes relating to treatment were recorded at necropsy in any animal that died or survived to study termination.

Body weight gain in animals administered both salts of amlodipine was not affected, moreover an increase was registered in male mice given the lowest dose of amlodipine besylate.

Although it seemed that amlodipin besylate was somewhat more toxic than maleate salt and that males were more susceptible than females, LD₅₀ values showed no significant differences if confidence limits were taken into account.

In general, no differences concerning acute toxicity were registered between two amlodipine salts administered intravenously to mouse.

Acute toxicity of amlodipine maleate and amlodipine besylate after oral administration in rats



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГОНЧАРОВА О А

8. CONCLUSION

Acute toxicity study was performed in rats after oral administration of two amlodipine salts, i.e. amlodipine maleate and amlodipine besylate. Clinical signs of toxicity, mortality and body weight changes were recorded within 14 days of observation period. All animals were pathomorphologically examined.

Respiratory depression, sedation/decreased locomotor activity, piloerection and hypothermia were registered in animals short time after dosing (0.5-1 h). Most of rats died within 6 h after treatment. Pulmonary oedema (accompanying with nasal frothing and soiling around the nose), stomach distension with swollen mucosa, bile-stained watery digesta in the upper small intestine and congestion of splanchnic and thoracic viscera were found in these animals.

Impairment of general conditions, such as piloerection, dyspnea, emaciation, distended abdomen and occasionally diarrhoea were seen in a few rats that died within the following days. At necropsy, they were apparently dehydrated and gastrointestinal tract was the target of toxic action. In addition, oedema fluid with haemorrhage in the lungs, ulcerative changes in the jejunum, marked atrophy of the spleen, thymus, and male accessory sex glands, were also found.

In animals sacrificed at the termination of the study, a very slight distension of the jejunum filled with copious digesta was seen in the survived males receiving 370 mg/kg amlodipine maleate. The remain gross findings found in both control and drug-treated rats appeared to demonstrate background, spontaneous lesions.

In general, no differences concerning clinical signs of toxicity and gross pathological findings were registered between two amlodipine salts.

Body weight gain in male rats administered both salts of amlodipine decreased significantly when compared to the control animals during the whole observation period, while in female rats, body weight gain seemed to be less affected.

Calculated LD₅₀ values showed neither differences between two amlodipine salts nor sexes: LD₅₀ were 232.9 and 268.0 mg/kg in males and 223.5 and 248.4 mg/kg in females for maleate and besylate salts, respectively.

With respect to obtained LD₅₀ values, both amlodipine salts were considered to be moderately toxic in rats following oral dosing.

Acute toxicity of amlodipine maleate and amlodipine besylate after intravenous administration in rats

8. CONCLUSION

Acute toxicity study was performed in rats after intravenous administration of two amlodipine salts, i.e. amlodipine maleate and amlodipine besylate. Clinical signs of toxicity, mortality and body weight changes were recorded within 14 days of observation period. All animals were pathomorphologically examined.

Respiratory depression, sedation/decreased locomotor activity, piloerection and tremor were registered in rats immediately after dosing. Rats died within 5-10 minutes after treatment. No macroscopically discernible changes relating to treatment either of maleate or besylate salts of amlodipine were observed at necropsy in any rat that died or survived to study termination.

Body weight gain in animals administered both salts of amlodipine was not affected.

Calculated LD₅₀ values showed neither differences between two amlodipine salts nor sexes: LD₅₀ were 9.1 and 8.9 mg/kg in males, and ≈10 and 11.5 mg/kg in females for maleate and besylate salts, respectively.

2) toxicity in case of repeated injections Amlodipin maleate: Dose-ranging study in rats



ЗГІДНО З ОРІЄНТАЦІЄЮ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГОНЧАРОВА О А

8. CONCLUSION

Dose-ranging study with amlodipine maleate administered orally for 14 days was performed in rats to determine maximal tolerate dose, which will be used in a 3-month toxicity study. In addition, plasma samples taken from animals at different time-points after dosing, were analysed to determine substance concentration and to obtained optimal time-point for blood sampling in 3-month toxicity study.

Lower food consumption was registered in rats received 45 and 60 mg/kg/day amlodipine maleate already after the 2nd dose. Within the following days, somnolence and emaciation were noted. In addition, piloerection, abnormal body posture and distension of the abdomen were seen, together with hypothermia. Animals with these symptoms died within 4-12 days after the start of treatment.

Necropsy findings in animals revealed that toxic effect of amlodipine maleate was limited to the small intestine only in rats received 45 and 60 mg/kg/day doses. Male rats were found to be more sensitive than females. Megajeunitis was considered not to be a primary effect of treatment, but rather a reflection of delayed small intestinal transit time. It is clear that a delay transit would permit increased local fluid absorption of intestinal contents due to the prolonged mucosal contact duration. Progressive dilatation probably led to ischemia of the intestinal wall with resultant of the overgrowth of gut gram-negative bacteria, and consequent sepsis and death of animals.

Body weight gain in rats administered 45 and 60 mg/kg/day amlodipine maleate decreased significantly, when compared to the control animals, and it was more than 30% lower than those in control group. Animals received the doses of 15 and 5 mg/kg/day had body weight gain for 7-12% and 5-7%, respectively, lower than those in control group.

HPLC analysis of plasma samples revealed a high variability in amlodipine concentrations at all sampling time-intervals and doses. With respect to obtained results it seemed that the sampling time-interval of 3 hours is the most appropriate for the 3-month study.

With respect to results obtained in a dose-ranging study, it is obvious that the maximal tolerated dose is 15 mg/kg/day. This dose will be used as the highest dose in the 3-month repeated dose toxicity study.

Repeated dose toxicokinetic study of amlodipine in rats

In conclusion, it could be stated that both amlodipine salt are relatively well tolerated by rats. Only the highest administered dose suppressed body weight gain, while functional changes of the liver and kidney, seen as transient changes of some biochemical parameters, seemed to be caused by the prolonged administration of both amlodipine salts. The drug concentration in plasma increased in a dose- and time-manner, indicating the accumulation of both amlodipine salts during repeated oral dosing. The administration caused morphological changes in the adrenal gland. It is obvious that the toxic effects are slightly more expressed in animals administered besylate salt of amlodipine, and that female rats are less susceptible than males.


Taking into the consideration all above mentioned results in could be stated than No Observed Dose Level (NOEL) for amlodipine maleate is 6.0 mg/kg/day, and that for amlodipine besylate salt is 2.4 mg/kg/day.

Repeat dose toxicity study of amlodipine maleate in rats

ЗГІДНО З ОРДОНАНСОМ
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
 ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
 «КРКА УКРАЇНА»
 м. Київ, Україна
 ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ
 КОДИФІКАТОР
 01494

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ



8. CONCLUSION

Repeated dose toxicity study with amlodipine maleate was performed in rats following oral administration of 3.125, 6.25 and 12.5 mg/kg/day doses during 180 consecutive days.

In general, animals were in good condition during the study regardless of the dose administered. Although some clinical signs of toxicity (piloerection, hypothermia, chromodachryorrhea, alopecia, small crusts at the different parts of the body) were noted in small number of animals, they could not be attributed to the drug treatment.

Only the highest dose of amlodipine maleate (12.5 mg/kg) suppressed the body weight gain of rats. Male rats seemed to be somewhat more affected than females, since significant fall in body weight gain in this gender was registered during the whole period of the study, while in female rats this effect was seen only on the 30th, 150th and 180th day.

Haematological analyses of blood samples indicated that 6-month administration of amlodipine maleate to rats may have some effect on the population of red blood cells and platelets (predominantly when administered in the highest dose), but most of these changes are considered to be reversible.

Biochemical analyses showed variations of serum electrolytes concentrations, transiently reduced enzyme activities, decreased serum glucose and increase of serum urea concentration in both sexes of rats. These changes indicated the diuretic effect of the drug, and only minor functional changes of the kidney and liver. No significant differences in urine analyses were seen between the control and treated groups of animals, therefore the toxic effects of amlodipine maleate on the kidney/urinary tract could not be confirmed.

The principle compound-related effect, found by pathomorphological evaluation, was alteration in the adrenal cortex morphology consistent with glomerulosa cell hypertrophy at the 6.25 and 12.5 mg/kg/day doses. The hypertrophy was graded as mild in all cases, and the severity was not considered to be dose related. However, it seems that male rats were a slightly more sensitive to the effect of amlodipine maleate treatment than female rats. In addition, an increase of the adrenal gland weight in rats at the 12.5 mg/kg/day dose was registered. No changes in the macroscopic appearance of the adrenal glands were observed at necropsy. Although microscopic findings failed to identify any compound-related myocardial lesion, an increase of heart weight in rats is believed to have connection to amlodipine treatment. Several other differences in relative organ weights between control and treated groups achieved statistical significance, but these were considered incidental, and not compound-related as they were observed in only one sex and unaccompanied by morphological findings.

In conclusion, it could be stated that amlodipine maleate is relatively well tolerated by rats and than No Observed Dose Level (NOEL) for amlodipine maleate in 6-month toxicity study is 3.125 mg/kg/day.

Telmisartan and Amlodipine: 13 week oral toxicity study in the rat

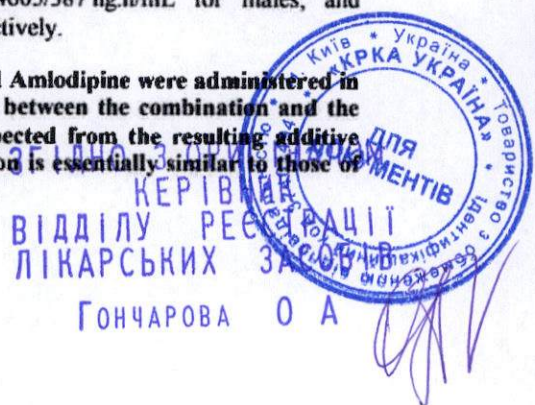
5. CONCLUSION

Telmisartan and Amlodipine administered in combination, once daily, by gavage, to the rat at doses of 3.2/0.8, 10/2.5 or 40/10 mg/kg/day, respectively for 13 weeks, showed no novel toxicities when compared with 40 mg/kg/day Telmisartan or 10 mg/kg/day Amlodipine administered separately.

A lowering in red blood cell parameters and increases in plasma urea and kidney weights with no associated pathology are considered to be related to exaggerated pharmacology. These effects are a class effect of drugs that interfere with the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) such as angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and are due to blockade of angiotensin II- stimulated erythropoiesis.

Based on the reduced body weight gain and the exaggerated pharmacology findings the No Observed Adverse Effect Level was considered to be 10/2.5 mg/kg/day Telmisartan/Amlodipine and at this dose level systemic exposure was characterised by C_{max} and AUC₀₋₁ in Week 13 of 370/45 ng/mL and 4605/387 ng.h/mL for males, and 385/51 ng/mL and 6921/459 ng.h/mL for females, respectively.

No novel toxicities were found when Telmisartan and Amlodipine were administered in combination, and variations in the degree of effects between the combination and the monocomponents were no more than would be expected from the resulting additive effect. Therefore the safety profile of the combination is essentially similar to those of the monocomponents.



3) genotoxicity:
in vitro

Salmonella typhimurium reverse mutation assay of amlodipine maleate salt

8. CONCLUSION

The test item, amlodipine maleate salt was soluble in DMSO up to concentration 50 mg/ml and was toxic for the strains *Salmonella typhimurium* TA100 at concentrations between 40 and 200 µg/ plate and higher as it was indicated in pre-test. The first mutagenicity assay performed on the strains *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 and TA102 at concentrations 6.25, 12.5, 25, 50 and 100 µg/plate showed the toxic effect in the TA 97 strain at 50 µg/plate so the second run concentrations were lowered and approached to the toxic concentration. The doses in second run were 9.9, 14.8, 22.2, 33.3, 50 µg/plate. The mutagenicity test performed on the strains *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 and TA102 without and with metabolic activation, did not induce point mutations by base changes or frameshifts in the genome of this organism. The results indicate that under the test conditions the test substance is not mutagenic in *Salmonella typhimurium*.

Salmonella typhimurium reverse mutation assay of amlodipine besylate salt

8. CONCLUSION

The test item, amlodipine besylate salt was soluble in DMSO up to concentration 50 mg/ml and was toxic for the strains *Salmonella typhimurium* TA100 at concentrations between 40 and 200 µg/ plate and higher as it was indicated in pre-test. The first mutagenicity assay performed on the strains *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 and TA102 at concentrations 6.25, 12.5, 25, 50 and 100 µg/plate showed the toxic effect in the TA 97 strain at 50 µg/plate so the second run concentrations were lowered and approached to the toxic concentration. The doses in second run were 9.9, 14.8, 22.2, 33.3, 50 µg/plate. The mutagenicity test performed on the strains *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 and TA102 without and with metabolic activation, did not induce point mutations by base changes or frameshifts in the genome of this organism. The results indicate that under the test conditions the test substance is not mutagenic in *Salmonella typhimurium*.

in vivo (including additional toxicokinetic assessment)

Study of the capacity of the test item AMLODIPINE, code K-2000, Batch No. S-8699 to induce gene mutation in Mouse Lymphoma L5178Y cell line

CONCLUSIONS

The test item AMLODIPINE, code: K-2000; Batch No. S-8699 did not induce any significant increase of gene mutation (TFT⁺ frequency) in Mouse Lymphoma L5178Y cells up to the concentrations of 10 and 20 µg/mL in the absence and in the presence of hepatic microsomal enzymes, respectively, in two independent experiments.

Study of the capacity of the test item AMLODIPINE, code K-2007, Batch No. AD-319/1 to induce gene mutation in Mouse Lymphoma L5178Y cell line

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 КЕРІВНИК
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

CONCLUSIONS

The test item AMLODIPINE, code: P-2007; Batch No. AD-319/1 did not induce any significant increase of gene mutation (TFT- frequency) in Mouse Lymphoma L5178Y cells up to the concentrations of 10 and 20 µg/mL in the absence and in the presence of hepatic microsomal enzymes, respectively, in two independent experiments.

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 /

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 /

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 КЕРІВНИКА
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

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 telmisartan, amlodipine and HCTZ are well known. No further non-clinical studies are required. Abridged applications avoid the need for repetitive tests on animals. The non-clinical overview is based on our studies and 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 6200



ЗГІДНО З ОРДИНАЛОМ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГОНЧАРОВА О А



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)	Телміста® Тріо (телмісартан/амлодипін/гідрохлоротіазид), таблетки, 40 мг/5 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/25 мг, 80 мг/5 мг/12,5 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
2) проведене дослідження:	о	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
2. Фармокологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Вплив двох солей амлодипіну на систолічний артеріальний тиск у щурів зі спонтанною гіпертензією</p> <p>8.0. ВИСНОВКИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Амлодипіну малеат та бесилат в усіх обраних дозах (1, 3 та 10 мг/кг) знижували систолічний артеріальний тиск у щурів зі спонтанною гіпертензією порівняно з САТ на вихідному рівні перед введення препарату. • Амлодипіну малеат та бесилат у дозі 3 мг/кг значно знижували САТ від 2-ї до 6-ї години досліді порівняно з тваринами контрольної групи. • Найбільше зниження САТ спостерігалось після введення обох солей амлодипіну в дозі 10 мг/кг. Зниження спостерігалось під час досліді (24 год) приблизно на 30% та досягло піку 35 % через 5 годин після введення препарату. • Для обох солей амлодипіну спостерігалась залежність «доза-відповідь». <p>Результати дослідження продемонстрували, що амлодипін є ефективним гіпотензивним препаратом та відсутність різниці в антигіпертензивній дії обох солей амлодипіну (малеатних та бесилатних).</p>				

КЕРІВНИК
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

2) вторинна фармакодинаміка	/
3) фармакологічна безпека	/
4) фармакодинамічні взаємодії	/

3. Фармакокінетика:

Відповідно до ст. 10(1) Директиви 200 1/83/ЄС, додаткові фармакокінетичні дослідження на тваринах не потрібні. З цієї причини додаткові доклінічні дослідження не проводились.

1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої перевірки	/
2) абсорбція	/
3) розподіл	/
4) метаболізм	/
5) виділення	/
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	/
7) інші фармакокінетичні дослідження	/

4. Токсикологія:

1) токсичність після	Гостра токсичність амлодипіну малеату та амлодипіну бесилаату після перорального введення мишам
----------------------	---



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГОНЧАРОВА О А

однократного введення

8. ВИСНОВОК

Дослідження гострої токсичності проводили на мишах після перорального введення двох солей амлодипіну, а саме амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату. Клінічні ознаки токсичності, смертність та зміни маси тіла реєстрували протягом 14 днів періоду спостереження. Було проведено патоморфологічне дослідження на усіх тваринах.

Пригнічення дихання, седація/зниження рухової активності, пілоерекція та гіпотермія були відмічені у тварин через певний час після введення препарату. Більшість тварин загинуло протягом 6 годин після лікування. У цих тварин спостерігались зміни з боку шлунково-кишкового тракту. Обидві солі амлодипіну не змінюють загальний стан та поведінку тварин протягом наступних днів, а у патоморфологічному дослідженні на тваринах, які вижили наприкінці періоду спостереження, не спостерігалось розладів, пов'язаних із введенням препарату. Між двома солями амлодипіну не спостерігалось відмінностей у клінічних ознаках токсичності та макрпатології.

Збільшення маси тіла зменшилось лише у мишей, яким вводили амлодипіну малеат на день 3 після введення препарату.

Враховуючи розраховані значення LD₅₀ та довірчі інтервали, не спостерігалось відмінностей у токсичності між двома солями амлодипіну та статтю. Значення LD₅₀ амлодипіну малеату становили 16,3 мг/кг у самців та 18,3 мг/кг у самок. Після введення амлодипіну бесилату значення LD₅₀ становили 30,7 та 44,0 мг/кг у самців та самок відповідно.

Враховуючи отримані значення LD₅₀, можна зробити висновок, що обидві солі амлодипіну є високотоксичними для мишей після перорального введення.

Гостра токсичність амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату після внутрішньовенного введення мишам

8. ВИСНОВОК

Дослідження гострої токсичності проводили на мишах після внутрішньовенного введення двох солей амлодипіну, а саме амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату. Клінічні ознаки токсичності, смертність та зміни маси тіла реєстрували протягом 14 днів періоду спостереження. Було проведено патоморфологічне дослідження на усіх тваринах.

Пригнічення дихання, седація/зниження рухової активності, пілоерекція та тремор були відмічені у мишей одразу після введення препарату. Тварини загинули протягом 3-15 хвилин після лікування.

Патологічні зміни, пов'язані з лікуванням, включали стійкий набряк легенів та легке/помірне газоутворення в тонкій, сліпій та товстій кишці у тварин, які загинули через певний час після введення препарату. Інших серйозних змін, пов'язаних з лікуванням, не було зареєстровано під час розтину будь-якої тварини, яка померла або вижила до припинення дослідження.

Збільшення маси тіла у тварин, яким вводили обидві солі амлодипіну, не зазнало впливу, крім того, збільшення спостерігалось у самців мишей, яким вводили найнижчу дозу амлодипіну бесилату.

Хоча амлодипіну бесилат був дещо більш токсичним, ніж малеатна сіль, а самці були більш чутливими, ніж самок, не спостерігалось суттєвих відмінностей у значеннях LD₅₀ при врахуванні довірчих інтервалів. Загалом не спостерігалось відмінностей у гострій токсичності між двома солями амлодипіну, що внутрішньовенно вводили мишам.



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 КЕРІВНИКОМ
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 Гончарова О А

Гостра токсичність амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату після перорального введення щурам

8. ВИСНОВОК

Дослідження гострої токсичності проводили на мишах після перорального введення двох солей амлодипіну, а саме амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату. Клінічні ознаки токсичності, смертність та зміни маси тіла реєстрували протягом 14 днів періоду спостереження. Було проведено патоморфологічне дослідження на усіх тваринах.

Пригнічення дихання, седація/зниження рухової активності, пілоерекція та гіпотермія були відмічені у тварин через певний час після введення препарату (0,5-1 год). Більшість щурів загинуло протягом 6 годин після лікування. У цих тварин були відмічені набряк легенів (на фоні виділення з носа та закладеності носа), збільшення розмірів шлунка з набряком слизової оболонки, іктеричний водянистий вміст верхнього відділу тонкої кишки та застійні явища у порожнині тіла та грудній клітці.

У кількох щурів, які загинули протягом наступних днів, спостерігалось погіршення загального стану, зокрема, пілоерекція, задишка, виснаження, роздутий живіт та іноді діарея. Під час розтину у них було встановлено зневоднення, а шлунково-кишковий тракт зазнав токсичної дії. Крім того, виявлено набрякову рідину з крововиливом у легені, виразку порожньої кишки, виражену атрофію селезінки, тимусу та додаткових статевих залоз самців.

У тварин, забитих наприкінці дослідження, спостерігалось невелике розтягнення порожньої кишки з надмірним вмістом у самців, які вижили та яким вводили 370 мг/кг амлодипіну малеату. Іншими макропатологіями, виявленими як у щурів контрольної групи, так і у щурів, яким вводили препарат, були фонові спонтанні ураження.

Загалом між двома солями амлодипіну не спостерігалось відмінностей у клінічних ознаках токсичності та макропатології.

Збільшення маси тіла у самців щурів, яким вводили обидві солі амлодипіну, значно зменшувалось порівняно з тваринами контрольної групи протягом усього періоду спостереження, тоді як у самиць щурів збільшення маси тіла зазнало дещо меншого впливу.

Розраховані значення LD₅₀ не продемонстрували відмінностей між двома солями амлодипіну та між обома статями: Значення LD₅₀ становили 232,9 та 268,0 мг/кг у самців та 223,5 та 248,4 мг/кг у самиць для малеатних або бензилатних солей відповідно.

Враховуючи отримані значення LD₅₀, можна зробити висновок, що обидві солі амлодипіну є помірно токсичними для щурів після перорального введення.

Гостра токсичність амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату після внутрішньовенного введення щурам

8. ВИСНОВОК

Дослідження гострої токсичності проводили на щурах після внутрішньовенного введення двох солей амлодипіну, а саме амлодипіну малеату та амлодипіну бесилату. Клінічні ознаки токсичності, смертність та зміни маси тіла реєстрували протягом 14 днів періоду спостереження. Було проведено патоморфологічне дослідження на усіх тваринах.

Пригнічення дихання, седація/зниження рухової активності, пілоерекція та тремор були відмічені у щурів одразу після введення препарату. Щури загинули протягом 5-10 хвилин після лікування. Макроскопічно видимих змін, пов'язаних з введенням малеатних або бесилатних солей амлодипіну, не було зареєстровано під час розтину будь-якого щура, який помер або вижив до припинення дослідження.

Збільшення маси тіла у тварин, яким вводили обидві солі амлодипіну, не зазнало впливу.

Розраховані значення LD₅₀ не продемонстрували відмінностей між двома солями амлодипіну та між обома статями: Значення LD₅₀ становили 9,1 та 8,9 мг/кг у самців та ≈10 та 11,5 мг/кг у самиць для малеатних або бензилатних солей відповідно.

2) токсичність при повторному введенні

Амлодипіну малеат: Дослідження з метою визначення оптимальної дози на щурах

8. ВИСНОВОК

Дослідження з метою визначення оптимальної дози амлодипіну малеату, що перорально вводили протягом 14 днів, проводили на щурах з метою визначення максимальної переносимої дози у 3-місячному дослідженні токсичності. Крім того, зразки плазми крові, взяті у тварин у різні моменти часу після введення препарату, аналізували з метою визначення концентрації речовини та отримання оптимального моменту часу для забору крові у 3-місячному дослідженні токсичності.

У щурів, які отримували 45 та 60 мг/кг/добу амлодипіну малеату вже після 2-ї дози, зменшилось споживання корму. Протягом наступних днів спостерігались сонливість та виснаження. Крім того, спостерігались пілоерекція, порушення постави та здуття живота



з гіпотермією. Тварини з такими симптомами гинули протягом 4-12 днів після початку лікування.

Результати розтину тварин продемонстрували, що токсична дія амлодипіну малеату була обмежена тонким кишечником лише у щурів, яким вводили дози 45 та 60 мг/кг/добу. Самці щурів були більш чутливими, ніж самиці. Ентерит вважався не основним ефектом лікування, а скоріше ознакою затримки часу транзиту через тонку кишку. Затримка транзиту сприяла б збільшенню локальної абсорбції рідини кишкового вмісту через подовження тривалості контакту зі слизовою оболонкою. Прогресуюча дилатація могла призвести до ішемії кишечнику з надмірним ростом кишкових грамнегативних бактерій та, як наслідок, сепсисом та смертю тварин.

Збільшення маси тіла у щурів, яким вводили 45 та 60 мг/кг/добу амлодипіну малеату, значно зменшувалось порівняно з тваринами контрольної групи та було більш ніж на 30 % нижчим, ніж у контрольній групі. У тварин, яким вводили дози 15 та 5 мг/кг/добу, збільшення маси тіла було на 7-12 % та 5-7 % нижче, ніж у контрольній групі.

Аналіз методом ВЕРХ зразків плазми крові продемонстрував високу варіабельність концентрацій амлодипіну при всіх моментах часу та дозах. Враховуючи отримані результати, момент часу вибірки 3 години є найбільш прийнятним для 3-місячного дослідження.

Враховуючи результати, отримані у дослідженні з метою визначення оптимальної дози, максимальна переносима доза становить 15 мг/кг/добу. Ця доза буде найвищою дозою у 3-місячному дослідженні токсичності багатократного введення препарату.

Токсикокінетичне дослідження при повторному введенні амлодипіну на щурах

Можна зробити висновок, що обидві солі амлодипіну відносно добре переносяться щурами. Лише найвища введена доза пригнічувала збільшення маси тіла, тоді як зміни функції печінки та нирок, що вважались тимчасовими змінами деяких біохімічних параметрів, були спричинені тривалим введенням обох солей амлодипіну. Концентрація препарату в плазмі крові збільшувалась залежно від дози та часу, що вказує на накопичення обох солей амлодипіну під час багатократного перорального введення. Введення спричинило морфологічні зміни в наднирковій залозі. Токсична дія дещо більш виражена у тварин, яким вводили бензилатну сіль амлодипіну, а самиці щурів були менш чутливими, ніж самці.

Враховуючи усі вищезазначені результати, можна стверджувати, що доза, що не викликає розвитку спостережуваних ефектів (NOEL) для амлодипіну малеату становить 6,0 мг/кг/добу, а для амлодипіну бесилату – 2,4 мг/кг/добу.

Дослідження токсичності при повторному введенні амлодипіну малеату на щурах

8. ВИСНОВОК

Дослідження токсичності багатократного введення амлодипіну малеату проводили на щурах після перорального введення доз 3,125, 6,25 та 12,5 мг/кг/добу протягом 180 днів поспіль.

Загалом стан тварин під час дослідження був задовільним незалежно від введеної дози. Хоча деякі клінічні ознаки токсичності (пілоерекція, гіпотермія, хромодакриорея, алопеція, дрібні лущення на різних частинах тіла) були відзначені у невеликій кількості тварин, вони не були пов'язані з лікуванням.

Лише найвища доза амлодипіну малеату (12,5 мг/кг) пригнічувала збільшення маси тіла щурів. Самці щурів зазнали більшого впливу, ніж самиці, оскільки збільшення маси тіла у цієї статі значно зменшувалось протягом усього періоду дослідження, тоді як у самиць цей ефект спостерігався лише на день 30, 150 та 180.

Гематологічні аналізи зразків крові продемонстрували, що 6-місячне введення амлодипіну малеату щурам може впливати на кількість еритроцитів та тромбоцитів (переважно у найвищих дозах), але більшість цих змін вважаються оборотними.

Біохімічні аналізи продемонстрували зміни концентрації електrolітів у сироватці крові, тимчасове зниження активності ферментів, зниження рівня глюкози в сироватці крові та підвищення концентрації сечовини в сироватці крові у щурів обох статей. Ці зміни вказують на діуретичну дію препарату та лише на незначні функціональні зміни нирок та печінки. Не спостерігалось суттєвих відмінностей в аналізах сечі між контрольною групою та групою лікування, тому токсичну дію амлодипіну малеату на нирки/сечовивідні шляхи підтвердити не вдалось.

Основний ефект, пов'язаний із препаратом, виявлений в рамках патоморфологічного дослідження, полягав у зміні морфології кори надниркових залоз, що відповідало гіпертрофії клітин клубочкової зони у дозах 6,25 та 12,5 мг/кг/добу. Гіпертрофію оцінювали як легку в усіх випадках, а тяжкість не вважалась дозозалежною. Однак самці щурів були дещо більш чутливими до амлодипіну малеату, ніж самиці щурів. Крім того, спостерігалось збільшення маси надниркових залоз у щурів у дозі 12,5 мг/кг/добу. Не спостерігалось макроскопічних змін надниркових залоз при розтині. Хоча за мікроскопічними змінами не вдалось виявити будь-яке ураження міокарда, пов'язане із препаратом, збільшення маси серця у щурів було



пов'язане з амлодипіном. Інші відмінності у відносній масі органів між контрольною групою та групою лікування були статистично значущими, але вони вважались випадковими, а не пов'язаними з препаратом, так як спостерігались лише в одній статі та не супроводжувалися морфологічними ознаками.

Можна зробити висновок, що амлодипіну малеат відносно добре переноситься щурами, а доза, що не викликає розвитку спостережуваних ефектів (NOEL) для амлодипіну малеату в 6-місячному дослідженні токсичності становить 3,125 мг/кг/добу.

Телмісартан та амлодипін: 13-тижневе дослідження пероральної токсичності на щурах

5. ВИСНОВОК

Телмісартан та амлодипін, що вводили щурам у комбінації один раз на добу через зонд у дозах 3,2/0,8, 10/2,5 або 40/10 мг/кг/добу відповідно протягом 13 тижнів, не продемонстрували нової токсичності порівняно з дозою 40 мг /кг/добу телмісартану або 10 мг/кг/добу амлодипіну, введеною окремо.

Зниження параметрів еритроцитів та збільшення концентрації сечовини в плазмі крові та маси нирок без супутньої патології вважаються пов'язаними з патологічно посиленним фармакодинамічним ефектом. Ці ефекти є клас-специфічними ефектами препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), таких як блокатори рецепторів ангіотензину та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та зумовлені блокадою еритропоезу, стимульованого ангіотензином II.

На основі зменшення збільшення маси тіла та патологічно посиленого фармакодинамічного ефекту доза, що не викликає розвитку спостережуваних ефектів, становила 10/2,5 мг/кг/добу телмісартану/амлодипіну, та у такій дозі системна експозиція характеризувалась C_{max} та AUC_{0-1} 370/45 нг/мл та 4605/387 нг.год/мл для самців та 385/51 нг/мл та 6921/459 нг.год/мл для самиць відповідно на тижні 13.

При введенні комбінації телмісартан/амлодипін не спостерігалось нової токсичності, а відмінності у ступені ефектів між комбінацією та монокомпонентами були не більшими, ніж можна було б очікувати від отриманого додаткового ефекту. Таким чином, профіль безпеки комбінації в основному подібний до профілю монокомпонентів.

3)
генотоксичність:
in vitro

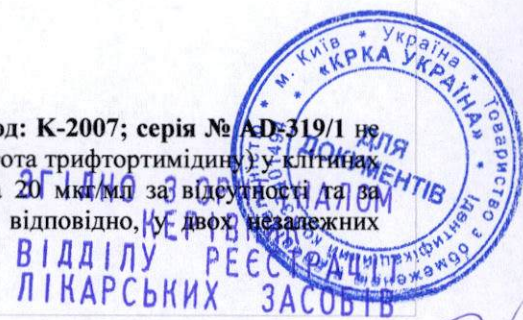
Тест Еймса на зворотну мутацію *Salmonella typhimurium* солі амлодипіну малеату

8. ВИСНОВОК

Досліджуваний препарат, сіль амлодипіну малеату, був розчинним у ДМСО до концентрації 50 мг/мл та був токсичним для штамів *Salmonella typhimurium* TA 100 у концентраціях 40-200 мкг/чашка Петрі та вище, як було зазначено у попередньому аналізі. Перший аналіз мутагенності, проведений на штамх *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 та TA102 у концентраціях 6,25, 12,5, 25, 50 та 100 мкг/чашка Петрі, продемонстрував токсичну дію штаму TA 97 у концентрації 50 мкг/чашка Петрі, тому концентрації під час другого аналізу були знижені та наближені до токсичної концентрації. Дози під час другого аналізу становили 9,9, 14,8, 22,2, 33,3 та 50 мкг/чашка Петрі. Аналіз мутагенності, проведений на штамх *Salmonella typhimurium* TA97, TA98 TA100 та TA102, метаболічною активацією та без неї, не спричиняв точкових мутацій через зміни

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
ВІДДІЛ КЕРУВАННЯ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСАДАМИ
ГОНЧАРОВА О А

	<p>основи або зсув рамки в геномі цього організму. Результати демонструють, що за умов аналізу досліджуваний препарат не є мутагенним для <i>Salmonella typhimurium</i>.</p>
	<p>Тест Еймса на зворотну мутацію <i>Salmonella typhimurium</i> солі амлодипіну бесилату</p> <p>8. ВИСНОВОК</p> <p>Досліджуваний препарат, сіль амлодипіну малеату, був розчинним у ДМСО до концентрації 50 мг/мл та був токсичним для штамів <i>Salmonella typhimurium</i> TA 100 у концентраціях 40-200 мкг/чашка Петрі та вище, як було зазначено у попередньому аналізі. Перший аналіз мутагенності, проведений на штамів <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98 TA100 та TA102 у концентраціях 6,25, 12,5, 25, 50 та 100 мкг/чашка Петрі, продемонстрував токсичну дію штаму TA 97 у концентрації 50 мкг/чашка Петрі, тому концентрації під час другого аналізу були знижені та наближені до токсичної концентрації. Дози під час другого аналізу становили 9,9, 14,8, 22,2, 33,3 та 50 мкг/чашка Петрі. Аналіз мутагенності, проведений на штамів <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98 TA100 та TA102 з метаболічною активацією та без неї, не спричиняв точкових мутацій через зміни основи або зсув рамки в геномі цього організму. Результати демонструють, що за умов аналізу досліджуваний препарат не є мутагенним для <i>Salmonella typhimurium</i>.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)</p>	<p>Дослідження здатності досліджуваного препарату АМЛЮДИПІН, код К-2000, серія № S-8699 індукувати генну мутацію в лінії клітин мишачої лімфоми L5178Y</p> <p>ВИСНОВКИ</p> <p>Досліджуваний препарат АМЛЮДИПІН, код: К-2000; серія № S-8699 не спричинив значного посилення генної мутації (частота трифтортимідину) у клітинах мишачої лімфоми L5178Y до концентрацій 10 та 20 мкг/мл за відсутності та за наявності печінкових мікосомальних ферментів, відповідно, у двох незалежних дослідках.</p>
	<p>Дослідження здатності досліджуваного препарату АМЛЮДИПІН, код К-2007, серія № AD-319/1 індукувати генну мутацію в лінії клітин мишачої лімфоми L5178Y</p> <p>ВИСНОВКИ</p> <p>Досліджуваний препарат АМЛЮДИПІН, код: К-2007; серія № AD-319/1 не спричинив значного посилення генної мутації (частота трифтортимідину) у клітинах мишачої лімфоми L5178Y до концентрацій 10 та 20 мкг/мл за відсутності та за наявності печінкових мікосомальних ферментів, відповідно, у двох незалежних дослідках.</p>



ГОНЧАРОВА О А

4) канцерогенність:	/
тривалі дослідження	/
коротко- або середньострокові дослідження	/
додаткове дослідження	/
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	/
вплив на фертильність та ранній розвиток ембріону	/
ембріотоксичність	/
пренатальна та постнатальна токсичність	/
дослідження, в яких препарат вводять потомству (тваринам дитячого віку) та/або оцінюють довгострокові ефекти	/
б) місцева переносимість	/



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ РЕСІПТУРИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГОНЧАРОВА О А

7) додаткові дослідження токсичності:	/
антигенність (утворення антитіл)	/
імунотоксичність	/
дослідження механізмів дії	/
лікарська залежність	/
токсичність метаболітів	/
токсичність домішок	
інші	/
5. Висновки доклінічного дослідження	Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості телмісартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду вивчені. Необхідність в проведенні подальших доклінічних досліджень відсутня. Скорочені заявки дозволяють уникнути необхідності проведення повторних дослідів на тваринах. Огляд доклінічних даних заснований на результатах наших досліджень та огляді даних, наявних у кількох наукових базах даних або опублікованих щодо діючих речовин.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

Штамп: «КРКА
КРКА,
товарна здравіл, д.д.,
Ново место
6201»

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ РЕЕСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ГОНЧАРОВА О А



Annex 30
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report

- 1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):
Telmista® Trio (telmisartan/amlodipine/HCTZ)
40 mg/5 mg/12.5 mg tablets
80 mg/5 mg/12.5 mg tablets
80 mg/10 mg/12.5 mg tablets
80 mg/10 mg/25 mg tablets
- 2. The applicant Krka, d.d., Novo mesto
- 3. Manufacturer **Manufacture of finished product, primary packaging, secondary packaging, batch control and batch release:**
Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ГОНЧАРОВА О А

4. the undertaken study: yes no if not explain

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned telmisartan/amlodipine/HCTZ 80 mg/10 mg/25 mg tablets

5. Full name of clinical research, coded number of clinical research An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single oral dose, crossover, bioequivalence study of two products of telmisartan/amlodipine/HCTZ 80 mg / 10 mg / 25 mg tablets in healthy, adult, male subjects under fasting conditions
Sponsor project No: 21-718

6. Phase of clinical research Phase I (bioequivalence)

7. Time frame of clinical research From 26-May-2022 until 23-June-2022

8. Countries where the clinical research was conducted India

9. The number of persons under investigation: planned: 70 were planned for inclusion, randomized and enrolled into the study
actual: 67 subjects completed the study

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research Assesment of bioequivalence of the test and reference products

11. Clinical research design An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single oral dose, crossover, bioequivalence study of two products under fasting conditions

12. Main inclusion criteria Main inclusion criteria were: Non-smoking, healthy, adult, male volunteers between 18 and 45 years of age (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 30.0 kg/m2 (both inclusive), were able to understand and comply with the study procedures and

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ГОНЧАРОВА О А
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
«КРКА УКРАЇНА»
Товариство з обмеженою відповідальністю
Київ, Україна
Ідентифікаційний номер: 401494

having given their written informed consent were checked in for the study.
They did
not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings
during
screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluations, 12-
lead
ECG and chest X-ray (posterior-anterior view) recordings.

13. Test medicinal product, method of administration, strength
Telmisartan / Amlodipine / HCTZ 80 mg /10 mg/25 mg tablets
Manufacturer: Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU
Batch No.: SK1570
Batch Size: 600000 tablets
Re-test Date: August 2022
14. Reference substance, dose, method of administration, strength
MicardisPlus® (telmisartan/HCTZ) 80 mg/25 mg tablets
Manufacturer and Marketing authorization holder: Rottendorf Pharma GmbH, Germany, EU/Boehinger Ingelheim International GmbH, Germany, EU and Boehinger Ingelheim RCV GmbH & Co, KG, Slovenia, EU
Batch No.: 20B1003
Expiry Date: October 2022
- NORVAS® (amlodipine) 10 mg tablets
Manufacturer and Marketing authorization holder: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, German, EU/Pfizer, S.L., Spain, EU
Batch No.: EE1008
Expiry Date: December 2023
15. Concomitant therapy /
16. Efficacy evaluation criteria
To compare the bioavailability of the sponsor's test product with respect to that of reference products after single oral dose administration in healthy, adult male subjects under fasting condition and to assess the bioequivalence.
17. Safety assessment criteria
Subjects' safety was monitored throughout the study conduct. AEs and clinically significant deviations from laboratory tests, physical examinations and vital signs were reported for the evaluation of safety.
18. Statistical methods
Descriptive statistics are calculated and reported for the pharmacokinetic parameters of Telmisartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide.
ANOVA, power, intra-subject variability and ratio analysis for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ for Telmisartan and Hydrochlorothiazide and C_{max} and AUC_{0-72} for Amlodipine.
90% confidence intervals for the ratio of the geometric least squares means between
drug formulations are calculated and reported for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ for Telmisartan and Hydrochlorothiazide and C_{max} and AUC_{0-72} for Amlodipine.



19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Male and female

Parameter (Units)	Mean ± SD	
	N = 70 (Dosed Subjects)	N=67(Subjects included in BE evaluation)
Age (years)	31.5 ± 5.85	31.4 ± 5.95
Height (cm)	164.88 ± 5.420	164.82 ± 5.524
Weight (kg)	62.061 ± 8.3957	62.175 ± 8.5104
BMI (kg / m ²)	22.802 ± 2.6458	22.856 ± 2.6562

20. Efficiency results

Table 3.3.1 Bioequivalence Evaluation of Telmisartan in Project No. 0084-22 (Sponsor's study code: 21-718)

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	100.2	95.68 - 104.94	16.1
C _{max}	111.2	100.39 - 123.17	36.6

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

Table 3.3.2 Bioequivalence Evaluation of Amlodipine in Project No. 0084-22 (Sponsor's study code: 21-718)

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-72h)	102.9	100.49 - 105.33	8.2
C _{max}	104.7	102.05 - 107.45	9.0

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

Table 3.3.3 Bioequivalence Evaluation of Hydrochlorothiazide in Project No. 0084-22 (Sponsor's study code: 21-718)

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	92.5	89.40 - 95.78	12.0
C _{max}	100.4	96.15 - 104.84	15.1

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

21. Safety results

Three (03) adverse events were reported by three (03) of the 70 subjects, who received at least one dose of the study drug (safety population). The breakdown by treatment group is as follows:

One (01) AE was reported by 1.45% (N=01) of the 69 subjects who received Treatment-R and two (02) AEs were reported by 2.90% (N=02) of the 69 subjects who received at least a single dose of Treatment-T.

The causality assessment was judged as possible for one (01) AE and as unrelated for two (02) AEs.

Upon conclusion of the clinical portion of the study, the results from all subjects, who completed post-study procedures including laboratory tests and vital signs measurements, confirmed the absence of significant changes in the subjects' state of health.

ЗГІДНО З
 КЕР
 ВІДДІЛУ Р
 ЛІКАРСЬКИХ

ДОКУМЕНТІВ
 ТРАЦІ

ГОНЧАРОВА О А

22. Conclusion (evaluation)

The results of this study demonstrate that, the criteria used to assess bioequivalence between the test and reference formulations were fulfilled for Telmisartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide.

The test to reference ratio of geometric least squares means with corresponding 90% CI for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} was within the acceptance range of 80.00-125.00% for Telmisartan and Hydrochlorothiazide.

The test to reference ratio of geometric least squares means with corresponding 90% CI for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} was within the acceptance range of 80.00-125.00% for Amlodipine.

Therefore, the Test Product-T is considered to be bioequivalent to the Reference Product-R under Fasting condition.

Applicant (holder of registration certificate)

(signature)

Janja Recelj (Name)



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ГОНЧАРОВА О А

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Телміста® Тріо (телмісартан/амлодипін/гідрохлоротіазид), таблетки, 40 мг/5 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/25 мг, 80 мг/5 мг/12,5 мг				
2. Заявник	Крка, д.д., Ново место				
3. Виробник	Виробництво готового продукту, первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'ешка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
4. Проведені дослідження:	о	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Відкрите збалансоване рандомізоване перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, однократного перорального введення двох препаратів Телмісартан/амлодипін/гідрохлоротіазид, таблетки, 80 мг/10 мг/25 мг, у здорових дорослих чоловіків натщесерце Номер спонсорського проекту 21-718				
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного дослідження	26.05.2022-23.06.2022				


 ЗГІДНО З КОМП'ЮТЕРНОЮ КЕРУВАНІМ СИСТЕМОЮ ІДЕНТИФІКАЦІЇ
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Індія
9. Кількість досліджуваних:	запланована: у дослідження було заплановано включити, рандомізувати та набрати 70 учасників фактична: 67 учасників пройшли дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного дослідження	Оцінка біоеквівалентності досліджуваного та референтного препарату
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите збалансоване рандомізоване перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, однократного перорального введення двох препаратів натщесерце
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: Здорові, дорослі добровольці чоловічої статі, які не курять, віком 18-45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-30,0 кг/м ² (включно), ознайомились та дотримувались процедур дослідження та, надавши письмову інформовану згоду, були включені у дослідження. У них не було серйозних захворювань або клінічно значущих виявлених відхилень під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних випробувань, записів ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівського зображення органів грудної клітки (задньо-передня проєкція).
13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії	Телмісартан/амлодипін/гідрохлоротіазид, таблетки, 80 мг/10 мг/25 мг Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія, ЄС Номер серії: SK1570 Розмір серії: 600 000 таблеток Дата повторного тестування Серпень 2022 року
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Мікардис Плюс® (телмісартан/гідрохлоротіазид), таблетки, 80 мг/25 мг Виробник та власник реєстраційного посвідчення: «Роттендорф Фарма ГмбХ», Німеччина, ЄС/«Берінгер Інгельхайм Інтернешл ГмбХ», Німеччина, ЄС та «Берінгер Інгельхайм РСВ ГмбХ унд Ко., КГ» Словенія, ЄС Номер серії: 20В1003 Термін придатності: Жовтень 2022 року НОРВАС® (амлодипін), таблетки, 10 мг Виробник та власник реєстраційного посвідчення: «Пфайзер Менуфекчрін Дойчланд ГмбХ», Німеччина, ЄС/«Пфайзер С.Л.», Іспанія, ЄС Номер серії: EE1008


ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
ЗГІДНО З ОРІЄНТАЛОМ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

	Термін придатності: Грудень 2023 року																				
15. Супутня терапія	/																				
16. Критерії оцінки ефективності	Порівняти біодоступність досліджуваного препарату спонсора з біодоступністю референтних препаратів після однократного перорального введення здоровим дорослим чоловікам натщесерце та оцінити біоеквівалентність.																				
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека учасників контролювалася протягом усього дослідження. Для оцінки безпеки повідомлялось про небажані явища (НЯ) та клінічно значущі відхилення від лабораторних аналізів, фізикального обстеження та вимірювання життєво важливих функцій.																				
18. Статистичні методи	Описова статистика розрахована та представлена для фармакокінетичних параметрів телмісартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду. Дисперсійний аналіз, статистична потужність, інтра-індивідуальна варіабельність та аналіз відносних показників для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для телмісартану та гідрохлоротіазиду та C_{max} та AUC_{0-72} для амлодипіну. 90 % довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, між лікарськими формами розраховані та представлені для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для телмісартану та гідрохлоротіазиду та C_{max} та AUC_{0-72} для амлодипіну.																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Чоловіки та жінки <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє значення \pm СВ</th> </tr> <tr> <th>N = 70 (кількість учасників, яким вводили препарат)</th> <th>N = 67 (кількість учасників, включених у перевірку біоеквівалентності)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>31,5 \pm 5,85</td> <td>31,4 \pm 5,95</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>164,88 \pm 5,420</td> <td>164,82 \pm 5,524</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>62,061 \pm 8,3957</td> <td>62,175 \pm 8,5104</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>22,802 \pm 2,6458</td> <td>22,856 \pm 2,6562</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє значення \pm СВ		N = 70 (кількість учасників, яким вводили препарат)	N = 67 (кількість учасників, включених у перевірку біоеквівалентності)	Вік (років)	31,5 \pm 5,85	31,4 \pm 5,95	Зріст (см)	164,88 \pm 5,420	164,82 \pm 5,524	Маса тіла (кг)	62,061 \pm 8,3957	62,175 \pm 8,5104	ІМТ (кг/м ²)	22,802 \pm 2,6458	22,856 \pm 2,6562			
Параметр (одиниці)	Середнє значення \pm СВ																				
	N = 70 (кількість учасників, яким вводили препарат)	N = 67 (кількість учасників, включених у перевірку біоеквівалентності)																			
Вік (років)	31,5 \pm 5,85	31,4 \pm 5,95																			
Зріст (см)	164,88 \pm 5,420	164,82 \pm 5,524																			
Маса тіла (кг)	62,061 \pm 8,3957	62,175 \pm 8,5104																			
ІМТ (кг/м ²)	22,802 \pm 2,6458	22,856 \pm 2,6562																			
20. Результати ефективності	<p>Таблиця 3.3.1 Аналіз біоеквівалентності телмісартану у проєкті № 0084-22 (код дослідження спонсора: 21-718)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>Співвідношення середніх геометричних значень досліджуваного/референтного препарату</th> <th>90 % довірчі інтервали</th> <th>КВ %¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{(0-1)}$</td> <td>100,2</td> <td>95,68-104,94</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>111,2</td> <td>100,39-123,17</td> <td>36,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹Розраховано за методом середніх квадратів різниці.</p> <p>Таблиця 3.3.2 Аналіз біоеквівалентності амлодипіну у проєкті № 0084-22 (код дослідження спонсора: 21-718)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний</th> <th>Співвідношення</th> <th>90 % довірчі інтервали</th> <th>КВ %¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичний параметр	Співвідношення середніх геометричних значень досліджуваного/референтного препарату	90 % довірчі інтервали	КВ % ¹	$AUC_{(0-1)}$	100,2	95,68-104,94	100,0	C_{max}	111,2	100,39-123,17	36,6	Фармакокінетичний	Співвідношення	90 % довірчі інтервали	КВ % ¹				
Фармакокінетичний параметр	Співвідношення середніх геометричних значень досліджуваного/референтного препарату	90 % довірчі інтервали	КВ % ¹																		
$AUC_{(0-1)}$	100,2	95,68-104,94	100,0																		
C_{max}	111,2	100,39-123,17	36,6																		
Фармакокінетичний	Співвідношення	90 % довірчі інтервали	КВ % ¹																		



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

параметр	середніх геометричних значень досліджуваного/референтного препарату		
AUC ₍₀₋₁₎	102,9	100,49-105,33	8,2
C _{max}	104,7	102,05-107,45	9,0

¹Розраховано за методом середніх квадратів різниці.

Таблиця 3.3.3 Аналіз біоеквівалентності гідрохлоротіазиду у проєкті № 0084-22 (код дослідження спонсора: 21-718)

Фармакокінетичний параметр	Співвідношення середніх геометричних значень досліджуваного/референтного препарату	90 % довірчі інтервали	КВ % ¹
AUC ₍₀₋₁₎	92,5	89,40-95,78	12,0
C _{max}	100,4	96,15-104,84	15,1

¹Розраховано за методом середніх квадратів різниці.

21. Результати безпеки Три (03) небажані явища (НЯ) було зафіксовано у трьох (03) з 70 учасників, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату (вибірка для оцінки безпеки). Розподіл за групами лікування виглядає таким чином:
 Одне (01) НЯ було зафіксовано у 1,45 % (N = 01) з 69 учасників, які отримували лікування R та два (02) НЯ було зафіксовано у 2,90 % (N = 02) з 69 учасників, які отримували лікування T.
 Оцінку достовірності причинно-наслідкового зв'язку було визнано можливою для одного (01) НЯ та непов'язаною для двох (02) НЯ. Після завершення клінічної частини дослідження результати усіх учасників, які пройшли процедури завершення дослідження, включаючи лабораторні аналізи та вимірювання життєво важливих функцій, підтвердили відсутність суттєвих змін у стані здоров'я учасників.

22. Висновок (оцінка) Результати цього дослідження демонструють, що критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратом, були застосовані для телмісартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду.
 Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для досліджуваного та референтного препарату з відповідним 90 % ДІ для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} знаходилось в межах діапазону прийнятних значень 80,00-125,00 % для телмісартану та гідрохлоротіазиду.
 Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для досліджуваного та референтного препарату з відповідним 90 % ДІ для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂ знаходилось в межах діапазону прийнятних значень 80,00-125,00 % для амлодипіну.
 Таким чином, досліджуваний препарат T вважається біоеквівалентним референтному препарату R натщесерце.

Заявник (власник)

_____ (підпис)

Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 КЕРІВНИК
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 ГОНЧАРОВА О А

реєстраційного посвідчення)

Штамп: «КРКА
КРКА,
товарна здравіл, д.д.,
Ново место
6201»



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
КЕРІВНИКА
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ГОНЧАРОВА О А