

Звіт про доклінічні дослідження

дог 2

2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	KASAPK® Трініті, капсули тверді, по 16 мг/10 мг/12,5 мг; по 16 мг/5 мг/12,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<p>о так <input checked="" type="checkbox"/> <u>ні</u> KASAPK® Трініті, капсули тверді, по 16 мг/10 мг/12,5 мг; по 16 мг/5 мг/12,5 мг, виробництва Адамед Фарма С.А., Польща, є лікарським засобом з фіксованою комбінацією. Згідно з Наказом МОЗ України №426 від 26.08.2005 (зі змінами), положеннями Настанови ЄМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) та Настанови ЄМА щодо клінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМА/СНМР/158268/2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> - якщо лікарський засіб з фіксованою комбінацією містить речовини того ж класу, що й речовини у встановлених комбінаціях щодо яких існує великий клінічний досвід застосування і не було виявлено фармакокінетичних взаємодій, доклінічні випробування не є обов'язковими (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005); - оскільки було продемонстровано біоеквівалентність даного лікарського засобу з фіксованою комбінацією з референтними препаратами (за умов одночасного прийому), наявна доказова база щодо доклінічних та клінічних даних при комбінованому застосуванні окремих діючих речовин є релевантною для даного лікарського засобу з фіксованою комбінацією (ЕМА/СНМР/158268/2017).
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	н/п
2) вторинна фармакодинаміка	н/п
3) фармакологія безпеки	н/п
4) фармакодинамічні взаємодії	н/п

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/п
2) всмоктування	н/п
3) розподіл	н/п
4) метаболізм	н/п
5) виведення	н/п
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	н/п
7) інші фармакокінетичні дослідження	н/п
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	н/п
2) токсичність у разі повторних введень	н/п
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	н/п
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	н/п
4) канцерогенність:	н/п
довгострокові дослідження	н/п
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/п
додаткові дослідження	н/п
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	н/п

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	н/п	4
ембріотоксичність	н/п	
пренатальна і постнатальна токсичність	н/п	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	н/п	
б) місцева переносимість	н/п	
7) додаткові дослідження токсичності:	н/п	
антигенність (утворення антитіл)	н/п	
імунотоксичність	н/п	
дослідження механізмів дії	н/п	
лікарська залежність	н/п	
токсичність метаболітів	н/п	
токсичність домішок	н/п	
інше	н/п	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Власні доклінічні дослідження не проводилися.	

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Андрій НАУМЕНКО

(П. Б.)

Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАСАРК® Трініті, капсули тверді, по 16 мг/10 мг/12,5 мг; по 16 мг/5 мг/12,5 мг				
2. Заявник	Корпорація «АРТЕРІУМ»				
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща				
4. Проведені дослідження:	√	<u>так</u>	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване, відкрите, однодозове, з 4 періодами, 4 видами призначень, 4 послідовностями, перехресне дослідження фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні кандесартану 32 мг, амлодипіну 10 мг і гідрохлортіазиду 25 мг (Атаканд Протект 32 мг, Істин 10 мг і Езідрикс 25 мг) як тестового препарату, кандесартану 32 мг (Атаканд Протект 32 мг) як референтного препарату 1, амлодипіну 10 мг (Істин 10 мг) як референтного препарату 2 і гідрохлортіазиду 25 мг (Езідрикс 25 мг) як референтного препарату 3 у здорових дорослих добровольців в умовах натщесерце.</p> <p>Кодовий номер клінічного випробування: 16-VIN-0616</p>				
6. Фаза клінічного випробування	дослідження фармакокінетичної взаємодії				
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.02.2017 по 09.05.2017				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	<p>запланована: 40</p> <p>фактична: період I – 40, період II – 38, період III – 38, період IV – 36;</p> <p>включено в заключний статистичний аналіз: кандесартан: 34, амлодипін: 35, гідрохлортіазид: 34 досліджуваних</p>				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Мета:</u> оцінити потенційну фармакокінетичну взаємодію між кандесартаном, амлодипіном та гідрохлортіазидом при одночасному застосуванні препаратів Атаканд Протект 32 мг (кандесартану цилексетил), Істин 10 мг (амлодипін – у вигляді бесилату) і Езідрикс 25 мг (гідрохлортіазид) у порівнянні з окремим одноразовим введенням трьох референтних препаратів в умовах натщесерце.</p> <p><u>Додаткова мета:</u> дослідити безпеку та переносимість лікарських засобів.</p>				

11. Дизайн клінічного випробування	відкрите, рандомізоване, з 4 видами призначень, 4 послідовностями, 4 періодами, перехресне дослідження фармакокінетичної взаємодії за участі здорових добровольців, які отримували одноразову дозу натще
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно); індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5–30 кг/м ² (включно), мінімальна маса тіла – 50 кг; нормальний стан здоров'я, визначений на підставі даних анамнезу, клінічного огляду і лабораторних досліджень; клінічно прийнятні дані ЕКГ, 2D-ехокардіографії, рентгенографії грудної клітини; підписана інформована згода добровольця та готовність дотримуватися вимог протоколу; негативний результат аналізу сечі на предмет зловживання наркотичними речовинами; негативний результат дихального тесту на алкоголь.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одночасне застосування трьох препаратів: Атаканд Протект, таблетки (32 мг кандесартану цилексетилу в одній таблетці), виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина; Істин TM , таблетки (10 мг амлодипіну у вигляді бесилату в одній таблетці), виробництва Р-Фарм Джермани ГмбХ, Німеччина; Езідрикс, таблетки (25 мг гідрохлортіазиду в одній таблетці), виробництва Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина. <u>Спосіб застосування та доза:</u> одночасне пероральне застосування 3-х таблеток – 1 таблетки Атаканд Протект 32 мг, 1 таблетки Істин TM 10 мг і 1 таблетки Езідрикс 25 мг, з 240 мл води, після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Референтний препарат 1:</i> Атаканд Протект 32 мг, таблетки, виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина; <i>Референтний препарат 2:</i> Істин TM 10 мг, таблетки, виробництва Р-Фарм Джермани ГмбХ, Німеччина; <i>Референтний препарат 3:</i> Езідрикс 25 мг, таблетки, виробництва Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина. <u>Спосіб застосування та доза:</u> пероральний прийом 1 таблетки з 240 мл води, після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин.
15. Супутня терапія	Протоколом не передбачена
16. Критерії оцінки ефективності	Ступінь фармакокінетичної взаємодії (тестовий препарат у порівнянні з референтним препаратом 1, тестовий препарат у порівнянні з референтним препаратом 2 і тестовий препарат у порівнянні з референтним препаратом 3) оцінювався на підставі 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх

геометричних C_{\max} і AUC_{0-t} (для кандесартану і гідрохлортіазиду) та C_{\max} і AUC_{0-72} (для амлодипіну).

17. Критерії оцінки безпеки

Результати клінічного обстеження, що включали оцінку вітальних показників (АТ, ЧСС, температура тіла, частота дихання) і фізикальне обстеження; дані ЕКГ у 12 відведеннях, серцевого моніторингу та моніторингу ЕКГ у II відведенні.

Результати лабораторного дослідження: гематологічні та біохімічні параметри крові (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін і сечовина).

Оцінка ПЯ/ПР протягом усього дослідження.

18. Статистичні методи

Розраховано наступні параметри:

для кандесартану та гідрохлортіазиду:

первинні параметри: C_{\max} і AUC_{0-t}

вторинні параметри: $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} , λ_z , $t_{1/2}$ та $AUC_{\%Extrap_obs}$;

для амлодипіну:

первинні параметри: C_{\max} і AUC_{0-72}

вторинні параметри: T_{\max} .

Оцінено логарифмічно перетворені параметри C_{\max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для кандесартану та гідрохлортіазиду, а також C_{\max} і AUC_{0-72} для амлодипіну; розраховували індивідуальні співвідношення (тестовий/референтний препарат 1 для кандесартану, тестовий/референтний препарат 2 для амлодипіну та тестовий/референтний препарат 3 для гідрохлортіазиду) та здійснювали дисперсійний аналіз (ANOVA) після логарифмічного перетворення даних. Оцінка геометричних середніх $\mu_{\text{Test}}/\mu_{\text{Reference}}$ та їхні 90% довірчі інтервали були розраховані за допомогою ANOVA.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Чоловіки віком від 18 до 45 років (включно), азіатська раса

20. Результати ефективності

Оцінка потенційної фармакокінетичної взаємодії між кандесартаном, амлодипіном та гідрохлортіазидом ґрунтувалася на порівнянні швидкості та ступеня абсорбції окремих сполук при їх одночасному та окремому прийомі. Результати свідчать про відсутність фармакокінетичної взаємодії.

21. Результати безпеки

Для аналізу безпеки були використані дані 40 добровольців. Всі препарати добре переносилися досліджуваними.

Всього було зареєстровано 8 випадків ПЯ/ПР у 5 добровольців: 1 – після введення тестового препарату, 1 – після введення референтного препарату 1, 1 – після введення референтного препарату 2, 3 – після введення референтного препарату 3. Два (2) випадки ПЯ/ПР спостерігались у вигляді клінічно значущих відхилень лабораторних показників при оцінці безпеки після завершення дослідження. Жодна з ПЯ/ПР не мала значного впливу на безпеку добровольців.

22. Висновок (заклучення)

На підставі результатів проведеного дослідження зроблено висновок про відсутність потенційної фармакокінетичної взаємодії між кандесартаном, амлодипіном та гідрохлортіазидом при одночасному застосуванні препаратів Атаканд Протект 32 мг (кандесартану цилексетил), Істин 10 мг (амлодипін – у вигляді бесилату) і Езідрикс 25 мг (гідрохлортіазид) у порівнянні з окремим одноразовим введенням трьох референтних препаратів в умовах натщесерце.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)


Андрій НАУМЕНКО
(П. І. Б.)



Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАСАРК® Трініті, капсули тверді, по 16 мг/10 мг/12,5 мг; по 16 мг/5 мг/12,5 мг
2. Заявник	Корпорація «АРТЕРІУМ»
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща
4. Проведені дослідження:	√ <u>так</u> о ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, однодозове, двоперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності Кандесартану цилексетилу/ Амлодипіну/ Гідрохлортіазиду, капсул твердих 16 мг/10 мг/12,5 мг, у порівнянні з Атаканд таблетками 16 мг, Норваск таблетками 10 мг і половиною таблеток Езідрекс 25 мг у здорових добровольців в умовах натщесерце Кодовий номер клінічного випробування: CPA 532-21
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 12.08.2021 по 28.09.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 44; включено в заключний статистичний аналіз: 40 досліджуваних (оцінка біоеквівалентності кандесартану і гідрохлортіазиду), 25 досліджуваних (оцінка біоеквівалентності амлодипіну)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Мета:</u> оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного ЛЗ та референтних ЛЗ у здорових добровольців в умовах натще. Біоеквівалентність ЛЗ оцінювали на підставі 90% довірчих інтервалів співвідношення середніх геометричних показників тестовий/референтний препарат для $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} кандесартану та гідрохлортіазиду та $AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} амлодипіну. <u>Додаткова мета:</u> дослідити безпеку і переносимість лікарських засобів.

11. Дизайн клінічного випробування відкрите, двоперіодне, однодозове, з двома послідовностями, перехресне, рандомізоване дослідження з періодом «відмивання» не менше 28 днів.
12. Основні критерії включення Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінки, які не вагітні та не годують груддю), віком від 18 до 60 років (включно); підписана інформована згода на участь у дослідженні; ІМТ від 18,5 до 30 кг/м² (включно); некурці або колишні курці (кинули палити принаймні за 3 місяці до першого введення препарату).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії Кандесартан цилексетил/амлодипін/гідрохлортіазид, капсули тверді 16 мг/10 мг/12,5 мг
Виробник: Адамед Фарма С.А., Польща
Одна капсула тверда містить 16 мг кандесартану цилексетилу, 10 мг амлодипіну (у вигляді бесилату) і 12,5 мг гідрохлортіазиду.
Спосіб застосування та доза: пероральний прийом 1 капсули з 200 мл води, натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії *Референтний препарат 1:*
Атаканд таблетки 16 мг, виробництва Такеда Фармасьютикалс Компані Лтд., Японія;
Референтний препарат 2:
Норваск таблетки 10 мг, виробництва Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина;
Референтний препарат 3:
Езідрекс таблетки 25 мг, виробництва Сенексі, Франція.
Спосіб застосування та доза:
Атаканд: пероральний прийом 1 таблетки (16 мг кандесартану цилексетилу) з 200 мл води, натщесерце;
Норваск: пероральний прийом 1 таблетки (10 мг амлодипіну у вигляді бесилату) з 200 мл води, натщесерце;
Езідрекс: пероральний прийом ½ таблетки (12,5 мг гідрохлортіазиду) з 200 мл води, натщесерце.
15. Супутня терапія Протоколом не передбачена
16. Критерії оцінки ефективності Основні параметри:
AUC_(0-t) і C_{max} кандесартану та гідрохлортіазиду;
AUC_(0-72 год) і C_{max} амлодипіну.
Вторинні параметри:
t_{max}, AUC_(0-∞), залишкова площа, λ_z і t_{1/2} кандесартану та гідрохлортіазиду; t_{max}, λ_z і t_{1/2} амлодипіну.
Критерії прийнятності біоеквівалентності:
AUC_(0-t) (кандесартан і гідрохлортіазид) – 80,00% - 125,00%;
AUC_(0-72 год) (амлодипін) – 80,00% - 125,00%;
C_{max} – 80,00% - 125,00%.

	<p>ДІ=97,69-104,48%) і 99,86% (90% ДІ=97,15-102,66%) відповідно.</p> <p><u>Гідрохлортіазид</u>: для C_{\max} та AUC_{0-t} співвідношення тестовий/референтний препарат становило 105,43% (90% ДІ=98,04-113,38%) і 101,36% (90% ДІ=94,91-108,25%) відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>Для аналізу безпеки були використані дані 40 добровольців. Всі препарати добре переносилися досліджуваними.</p> <p>Всього було зареєстровано 8 випадків ПЯ/ПР у 5 добровольців: 1 – після введення тестового препарату, 1 – після введення референтного препарату 1, 1 – після введення референтного препарату 2, 3 – після введення референтного препарату 3. Два (2) випадки ПЯ/ПР спостерігались у вигляді клінічно значущих відхилень лабораторних показників при оцінці безпеки після завершення дослідження. Жодна з ПЯ/ПР не мала значного впливу на безпеку добровольців.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На підставі результатів проведеного дослідження зроблено висновок про відсутність взаємодії між кандесартаном, амлодипіном та гідрохлортіазидом у вигляді зміни швидкості та ступеня абсорбції. Зниження C_{\max} кандесартану на 13 %, яке спостерігалось при одночасному введенні з амлодипіном і гідрохлортіазидом, не є клінічно значущим.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"></p> <p>(підпис)</p> <p><u>Наталія КОЛОДАЧ</u> (П. І. Б.)</p>

НАКАЗ

Київ

31.03, 2025 року№ 141-010

Про покладання обов'язків

У зв'язку з щорічною відпусткою з 14 по 27 квітня 2025 року директора виконавчого А.М. Науменка,

НАКАЗУЮ:**ПРИЗНАЧИТИ:**

КОЛОДАЧ Наталію Олександрівну, головного бухгалтера, виконуючою обов'язки директора виконавчого з 14 по 27 квітня 2025 року.

Фахівцю (з документообігу) II категорії Сокіл А.В. ознайомити з цим наказом усіх керівників служб, начальників всіх структурних підрозділів, головного бухгалтера.

Директор виконавчий

 **Андрій НАУМЕНКО**

З наказом ознайомлений:



Наталія КОЛОДАЧ