

Додаток 29


до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

**ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	ДЕМЕРКОН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг/160 мг/12,5 мг, або по 5 мг/160 мг/25 мг, або по 10 мг/160 мг/12,5 мг, або по 10 мг/160 мг/25 мг, або по 10 мг/320 мг/25 мг
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні.  У відповідності до вимог до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для гібридних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не вимагається, тому вони не передбачені. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього препарату.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовується
3) фармакологія безпеки	не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	не застосовується
2) абсорбція	не застосовується
3) розподіл	не застосовується
4) метаболізм	не застосовується
5) елімінація	не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовується
4. Токсикологія:	

1) однодозова токсичність	не застосовується
2) токсичність при повторних дозах	не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	не застосовується
4) канцерогенність:	не застосовується
тривалі дослідження	не застосовується
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовується
додаткові дослідження	не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовується
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	не застосовується
ембріотоксичність	не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	не застосовується
дослідження, в рамках яких лікарський засіб вводять потомству (не дозрілим тваринам) та/або оцінюють на довготривалі наслідки	не застосовується
6) місцева переносимість	не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	не застосовується
імунотоксичність	не застосовується
дослідження механізму дії	не застосовується
залежність від лікарського засобу	не застосовується
метаболічна токсичність	не застосовується
токсичність домішок	не застосовується
інше	не застосовується
5. Висновки доклінічного дослідження	не застосовується

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Хваста М.В.  
представник заявника  
(ім'я, по батькові, прізвище)

	Annex 29 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

### PRECLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Demerkon 5 mg/160 mg/12.5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/12.5 mg, 10 mg/160 mg/25 mg and 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	Generic
2) studies conducted	No. No own pre-clinical data is required for the concerned type of product (generic product), and no applicant's own pre-clinical data is provided in the registration dossier
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	n/a
2) secondary pharmacodynamics	n/a
3) safety pharmacology	n/a
4) pharmacodynamic interactions	n/a
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	n/a

КОПІЯ ВІРНА

УВАСТА М.В.

3) distribution	n/a
4) metabolism	n/a
5) elimination	n/a
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	n/a
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	n/a
2) repeated dose toxicity	n/a
3) genotoxicity: in vitro	n/a
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	n/a
4) carcinogenicity:	n/a
long-term studies	n/a
short-term studies or medium duration studies	n/a
additional studies	n/a
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	n/a
impact on fertility and early embryonic development	n/a
embryotoxicity	n/a

prenatal and postnatal toxicity	n/a
studies under which the medicinal product is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	n/a
6) local tolerance	n/a
7) additional toxicity studies:	n/a
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
mechanism of action studies	n/a
drug dependability	n/a
metabolite toxicity	n/a
toxicity of admixtures	n/a
other	n/a
5. Preclinical study conclusions	n/a

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Natasha Vukikjevikj

Head of Regulatory Affairs  
ALKALOID AD Skopje

КОПИЈА ВЕРНА  
РЕСТА М.В.

18.09.2025

Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials  
Pertinent to Medicinal Products  
Submitted for the State Registration (Re-  
Registration) and for Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of  
Changes to Registration Materials during  
the Validity Period of Registration  
Certificate (item 4 section IV)

**Clinical trial report 1**


1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Demerkon film-coated tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia  ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Avenue 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece
4. Studies conducted:	<u>yes</u> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Generic
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-period, single dose, two-treatment, two-sequence, crossover, oral bioequivalence study of Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide 10mg/320 mg/25 mg film-coated tablets, Manufactured by ELPEN Pharmaceutical Co. Inc., 95, Marathonos Ave., 19009, Pikermi, Attica, Greece and Exforge HCT (Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide) 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Ireland in healthy adult human subjects under fasting conditions.  Protocol Number: C1B03727
6. Phase of clinical trial	Clinical Trial Phase I (Bioequivalence studies[BE])
7. Period of clinical trial	from 09.12.2023 till 03.01.2024
8. Countries, where clinical trial has been conducted	India
9. Number of trial subjects	planned: 64 actual: 64

10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- To compare and evaluate the oral bioavailability of Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets, Manufactured by ELPEN Pharmaceutical Co. Inc., 95, Marathonos Ave., 19009, Pikermi, Attica, Greece with that of Exforge HCT (Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide) 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Ireland in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</li> <li>- To monitor the safety and tolerability of the subjects.</li> </ul>
11. Clinical trial design	Open label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, crossover, balanced, single dose oral bioequivalence study in healthy, adult, human subjects under fasting conditions
12. Main inclusion criteria	Healthy adult, human volunteers, non-smokers & non-tobacco using volunteers (i.e., had no past history of smoking and tobacco consuming for at least one year prior to study), 18 to 55 years old (both inclusive) with a Body Mass Index (BMI) 18.5 to 30.0 kg/m <sup>2</sup> both inclusive, who were judged as healthy on the basis of a pre-study physical examination (clinical examination) and clinical laboratory tests.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p><b>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10/320/25mg Film-coated Tablets</b></p> <p><u>Manufactured by:</u> ELPEN Pharmaceutical Co. Inc., 95, Marathonos Ave., 19009, Pikermi, Attica, Greece</p> <p><u>Lot No.:</u> 231986</p> <p><u>Manufacturing Date:</u> 05/2023</p> <p><u>Expiry Date:</u> 05/2025</p> <p><u>Dose:</u> 1 × 10/320/25mg</p> <p><u>Mode of administration:</u> Oral</p>

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p><b>EXFORGE HCT®</b>  <b>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide</b>  <b>10/320/25mg Film-coated Tablets</b></p> <p><u>Manufactured by:</u>  Novartis Farma S.P.A. via Provinciale Schito  131 80058 Torre Annunziata (NA), Italie.</p> <p><u>MAH:</u>  Novartis Europharm Limited, Vista Building  E/M Park, Merrion Road Dublin 4 Ireland.</p> <p><u>Lot No.:</u> TVL63</p> <p><u>Expiry Date:</u> 11/2024</p> <p><u>Dose:</u> 1 × 10/320/25mg</p> <p><u>Mode of administration:</u> Oral</p>
15. Concomitant therapy	<p>Subject no. 46 was given norfloxacin tinidazole due to adverse event (diarrhea) in period 1 (10/12/20223) of the study. However, the subject was discontinued from the study on medical grounds (diarrhea) on 10/12/2023.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers. Therefore, efficacy was not directly measured.</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>During screening, safety parameters assessed were medical history, medication history &amp; family medical history (recorded by questioning each subject), vital signs, physical examination (clinical examination), ECG examination, and clinical laboratory assessment (Hematology, Biochemistry, Urinalysis, Immunological Test).</p> <p>Sitting blood pressure, pulse rate and body temperature were measured at the time of check-in and prior to check-out in each period.</p> <p>Sitting blood pressure, pulse rate and body temperature were measured prior to dosing in each period and during the visit for the last study sample.</p> <p>Supine blood pressure and pulse rate were measured at 2.0 and 6.0 hours (± 40 minutes) post dose in each period.</p> <p>Sitting blood pressure, pulse rate and body temperature were measured at 10.0 hours (± 40 minutes) post dose in each period.</p>

	<p>Physical examination (clinical examination) of the subject was conducted by a qualified medical designate at the time of check-in and prior to check-out in each period and during the visit for the last study sample.</p> <p>No subject had sitting systolic blood pressure less than 100 mmHg or greater than 140 mmHg or sitting diastolic blood pressure less than 60 mmHg or greater than 90 mmHg and pulse rate less than 60 or greater than 100 beats per minute during pre-dose vitals in each period.</p> <p>All study related activities were done at the bedside for at least 08 hours post dose in each period.</p> <p>Well-being assessment: Subjects were advised to report any AE occurred during the study and were specifically asked for these by trained study personnel in a non-leading manner at the time of physical examination (clinical examinations), during vital signs recording, at about 16.0 and 24.0 hours post dose, during ambulatory visits in each period.</p> <p>12-lead ECG was recorded at the time of checkout (for all dosed study subjects) in each period.</p> <p>All study subjects who were dosed, were assessed for their well-being through a physical examination (clinical examination) which included vital sign measurement (sitting blood pressure, pulse rate and body temperature) and the laboratory tests (Hematology, Biochemistry) at the end of the study.</p>
18. Statistical methods	<p><b>Pharmacokinetic and Statistical analysis</b> Pharmacokinetic parameters and statistical analysis on the pharmacokinetic parameters were performed using SAS<sup>®</sup> statistical software (Version: 9.4; SAS Institute Inc., USA).</p> <p><u>For Amlodipine:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary pharmacokinetic parameters: C<sub>max</sub> and AUC<sub>72</sub></li> <li>- Secondary pharmacokinetic parameters: T<sub>max</sub>, t<sub>Half</sub> and K<sub>el</sub></li> </ul> <p><u>For Valsartan &amp; Hydrochlorothiazide:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary pharmacokinetic parameters:</li> </ul>

	<p>C<sub>max</sub> and AUC<sub>t</sub></p> <p>- Secondary pharmacokinetic parameters: AUC<sub>i</sub>, T<sub>max</sub>, K<sub>el</sub>, AUC_%Extrap_obs and t<sub>Half</sub></p> <p><b>Criteria for evaluation:</b></p> <p><u>For Amlodipine:</u> The 90% confidence interval of the relative mean (geometric least square mean) of the test to reference product for Ln-transformed Pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>72</sub> was to be within 80.00% to 125.00% for Amlodipine to establish bioequivalence.</p> <p><u>For Valsartan &amp; Hydrochlorothiazide:</u> The 90% confidence intervals of the relative mean (geometric least square mean) of the test to reference product for Ln-transformed Pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>t</sub> was to be within 80.00% to 125.00% for Valsartan and Hydrochlorothiazide to establish bioequivalence.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Healthy male adult subjects aged between 25 to 54 years old (both inclusive), Asian race, Body Mass Index (weight/height <sup>2</sup> ) in the range 18.7 to 29.7 kg/m <sup>2</sup> both inclusive.
20. Efficacy results	Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers. Therefore, efficacy was not directly measured.
21. Safety results	<p>There was no serious adverse event reported in the study.</p> <p>A total of five (05) adverse events were reported by five (05) subjects during the entire study.</p> <p>One AE was moderate in severity and other four AEs were mild in severity.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Based on the results provided, it is concluded that, the Test product Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets is bioequivalent with the Reference product (Exforge HCT (Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide) 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets, under fasting conditions.</p> <p>Overall, Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets was well tolerated as a single oral dosage (1 × 10 mg/320 mg/25 mg)</p>

	administered under fasting condition in both test and reference formulation.
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> <i>(signature)</i> Natasha Vukikjevikj Head of Regulatory Affairs ALKALOID AD Skopje

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

Додаток 30  
до Порядку проведення експертної оцінки  
реєстраційних матеріалів для  
лікарських засобів, поданих для  
державної реєстрації (перереєстрації),  
а також для експертної оцінки  
матеріалів щодо внесення змін  
до реєстраційних матеріалів протягом  
строку дії реєстраційного посвідчення  
(п. 4 розділу IV)

### ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ № 1

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	<b>ДЕМЕРКОН</b> таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	<b>АЛКАЛОЇД АД Скоп'є</b> Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	<b>АЛКАЛОЇД АД Скоп'є</b> Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія  ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк. Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттікі, 19009, Греція/ ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Ave. 95, Pikerimi Attiki, 19009, Greece
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні, якщо ні, будь ласка, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, з одноразовою дозою, з двома схемами лікування, двопослідовне, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток Амлодипіну/Валсартану/Гідрохлортіазиду 10 мг/320 мг/25 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк., Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттікі, 19009, Греція та Ексфорж НСТ (EXFORGE НСТ®) (Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид) 10 мг/320 мг/25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, власник реєстраційного посвідчення: Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія на здорових дорослих людей в умовах натщесерце.  Номер протоколу: C1B03727
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I клінічного дослідження (дослідження біоеквівалентності [BE])
7. Період проведення клінічного випробування	з 09.12.2023 р. до 03.01.2024 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	заплановано: 64 фактично: 64
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Для порівняння та оцінки пероральної біодоступності таблеток Амлодипіну/Валсартану/Гідрохлортіазиду 10 мг/320 мг/25 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк., Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттікі, 19009, Греція з Ексфорж НСТ (EXFORGE НСТ®) (Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид) 10 мг/320 мг/25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, власник реєстраційного посвідчення: Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія у здорових дорослих людей натщесерце. - Для моніторингу безпеки та переносимості засобу в суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, двокомпонентне, двопослідовне, перехресне, збалансоване, одноразове дослідження біоеквівалентності одноразової дози на здорових, дорослих людях в умовах натщесерце
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі люди добровольці, які не палять й не вживають тютюну (тобто не мали анамнезу паління та вживання тютюну впродовж щонайменше одного року до початку дослідження), віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> включно, яких було визнано здоровими на підставі попереднього фізикального обстеження (клінічного обстеження) та результатів клінічних лабораторних аналізів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 10/320/25мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою</b>  <u>Виробництва:</u> ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк. Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттікі, 19009, Греція/ ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece  <u>Серія №:</u> 231986  <u>Дата виготовлення:</u> 05/2023 р.  Придатний до: 05/2025 р.  <u>Доза:</u> 1 x 10/320/25 мг  <u>Спосіб застосування:</u> перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>ЕКСФОРЖ НСТ® (EXFORGE НСТ®)</b> <b>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 10/320/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою</b> <u>Виробництва:</u> Новартіс Фарма С.П.А./Novartis Pharma S.P.A. via Provinciale Schito 131 80058 Torre Annumziata (NA), Італія <u>Власник реєстраційного посвідчення:</u> Новартіс Єврофарм Лімітед/Novartis Europharm Limited, Vista Building E/M Park, Merrion Road Dublin 4, Ірландія.

	<p><u>Серія №</u>: TVL63</p> <p>Придатний до: 11/2024 р.</p> <p><u>Доза</u>: 1 x 10/320/25 мг</p> <p><u>Спосіб застосування</u>: перорально</p>
15. Супутня терапія	Учасник № 46 одержував норфлоксацин тинідазол через побічну дію (діарею) в період 1 (10.12.2023 р.) дослідження. Однак, цей учасник був виключений з дослідження за медичними показаннями (діарея) 10.12.2023 р.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях. Таким чином, ефективність безпосередньо не вимірювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Під час скринінгу оцінювали такі параметри безпеки: історія хвороби, історія приймання ліків і сімейний медичний анамнез (реєстрували шляхом опитування кожного учасника), оцінка життєво важливих показників, фізикальне обстеження (клінічне обстеження), ЕКГ і клінічна лабораторна оцінка (гематологія, біохімія, аналіз сечі, імунологічний тест).</p> <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу й температуру тіла вимірювали на початку та перед закінченням кожного періоду.</p> <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу та температуру тіла вимірювали перед введенням дози в кожному періоді та під час візиту для збору останнього досліджуваного зразка.</p> <p>Артеріальний тиск та частоту пульсу в положенні на спині вимірювали через 2,0 та 6,0 години (<math>\pm</math> 40 хвилин) після введення дози в кожному періоді.</p> <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу та температуру тіла вимірювали через 10,0 годин (<math>\pm</math> 40 хвилин) після введення дози в кожному періоді.</p> <p>Фізичне обстеження (клінічне обстеження) учасника проводилось кваліфікованим лікарем на початку та перед закінченням кожного періоду та під час візиту для збору останнього досліджуваного зразка.</p> <p>У жодного з учасників не було систолічного артеріального тиску в положенні сидячи менше ніж 100 мм рт. ст. або більше ніж 140 мм рт. ст. чи діастолічного артеріального тиску в положенні сидячи менше ніж 60 мм рт. ст. або більше ніж 90 мм рт. ст. та частоти пульсу менше ніж 60 або більше ніж 100 ударів за хвилину під час оцінки життєво важливих показників до введення дози в кожному періоді.</p>

	<p>Усі дії, пов'язані з дослідженням, виконувалися біля ліжка упродовж щонайменше 08 годин після введення дози в кожному періоді.</p> <p>Оцінка самопочуття: Учасникам дослідження було рекомендовано повідомляти про будь-які небажані явища, що виникли під час дослідження, і вони спеціально опитувалися навченим персоналом дослідження в ненав'язливій формі під час фізикального обстеження (клінічного обстеження), під час оцінки життєво важливих показників, приблизно через 16,0 та 24,0 години після прийому дози, під час амбулаторних візитів у кожний період.</p> <p>ЕКГ у 12 відведеннях реєстрували після закінчення (для всіх учасників дослідження, які одержували дозу) кожного періоду.</p> <p>Усі учасники дослідження, які одержували дозу, оцінювалися на предмет їхнього самопочуття за допомогою фізичного обстеження (клінічного обстеження), яке включало оцінку життєво важливих показників (артеріальний тиск у положенні сидячи, частота пульсу та температура тіла) та результати лабораторні аналізи (гематологія, біохімія) наприкінці дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Фармакокінетика та статистичний аналіз.</b> Фармакокінетичні параметри та статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® (Версія: 9.4; SAS Institute Inc., США).</p> <p><u>Для Амлодипіну:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинні фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub> та AUC<sub>72</sub></li> <li>- Вторинні фармакокінетичні параметри: T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> та Kel</li> </ul> <p><u>Для Валсартану та Гідрохлортіазиду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинні фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub></li> <li>- Вторинні фармакокінетичні параметри: AUC<sub>i</sub>, T<sub>max</sub>, Kel, AUC_%Extrap_obs та t<sub>1/2</sub></li> </ul> <p><b>Критерії оцінки:</b></p> <p><u>Для Амлодипіну:</u> Для встановлення біоеквівалентності, 90% довірчий інтервал відносного середнього значення (геометричне найменше квадратичне середнє) досліджуваного та еталонного засобу для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>72</sub> для Амлодипіну повинен був знаходитися в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p><u>Для Валсартану та Гідрохлортіазиду:</u> Для встановлення біоеквівалентності, 90% довірчі інтервали відносного середнього значення (середнє геометричне</p>

	найменше квадратичне) досліджуваного та еталонного засобів для Lп-трансформованих фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> та AUC <sub>t</sub> мали бути в межах від 80,00% до 125,00% для Валсартану та Гідрохлортіазиду.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки віком від 25 до 54 років (включно), азіатська раса, індекс маси тіла (вага/зріст <sup>2</sup> ) у діапазоні від 18,7 до 29,7 кг/м <sup>2</sup> включно.
20. Результати ефективності	Не застосовується, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях. Таким чином, ефективність безпосередньо не вимірювалася.
21. Результати безпеки	У дослідженні не було зареєстровано випадків серйозних небажаних явищ.  Упродовж усього дослідження в п'яти (05) учасників зареєстровано п'ять (05) небажаних явищ.  Одне небажане явище було помірним за ступенем тяжкості, а інші чотири небажаних явища були легкими за ступенем тяжкості.
22. Висновок (заключення)	На підставі наданих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 10 мг/320 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою та референтний лікарський засіб Ексфорж НСТ (EXFORGE НСТ®) (Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид) 10 мг/320 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, в умовах прийому натщесерце є біоеквівалентними.  В цілому, Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 10 мг/320 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, добре переносився при прийомі в разовій пероральній дозі (1x10мг/320мг/25мг) натщесерце як досліджуваної формули так референтної.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Наташа Вукікічевіч  
Керівник з регуляторних питань  
АЛКАЛОЇД АД Скоп'є

/підписано/

{Порядок зі змінами, внесеними згідно з новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.2019 р. №1528}

Переклад зроблений згідно оригіналу  
уповноважений представник заявника в Україні

Саніна К.М.  (підпис)


Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials  
Pertinent to Medicinal Products  
Submitted for the State Registration (Re-  
Registration) and for Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of  
Changes to Registration Materials during  
the Validity Period of Registration  
Certificate (item 4 section IV)

### Clinical trial report 2

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Demerkon film-coated tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia  ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Avenue 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece
4. Studies conducted:	<b>yes</b> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Generic
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open Label, Balanced, Randomized, Two-Period, Single Dose, Two-Treatment, Two-Sequence, Crossover, Oral Bioequivalence Study Of <i>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/160 mg/25 mg film-coated tablets And EXFORGE HCT®</i> In Healthy Adult Human Subjects Under Fasting Conditions  Protocol Code: AMVAHY-T004  IPRC Study Code No.: AMVAHY-0324-28  Sponsor's Code.: 2024-AMLVALHYD-EL-222
6. Phase of clinical trial	Clinical Trial Phase I (Bioequivalence studies[BE])
7. Period of clinical trial	from 18.04.2024 till 22.05.2024
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Jordan
9. Number of trial subjects	planned: 90 actual: - dosed: 90 in Phase I, 87 in Phase II - completed: 87

10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p><b>Primary Objective:</b> The aim of this study is to assess and compare the rate and extent of absorption of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide from fixed dose combination of <i>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/160 mg/25 mg film-coated tablets</i> (Test Product) and <i>EXFORGE HCT<sup>®</sup></i> (Reference Product) in healthy adult human subjects under fasting conditions.</p> <p><b>Secondary Objective:</b> To monitor the safety and tolerability of a single dose of amlodipine/valsartan / hydrochlorothiazide 10 mg /160 mg/25 mg film-coated tablets in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p>
11. Clinical trial design	Single center, open-label, randomized, two-way crossover, single-dose bioequivalence study on healthy volunteers under fasting conditions
12. Main inclusion criteria	Healthy subjects, age 18 to 50 years, inclusive, body Mass Index (BMI) range is within 18.5 – 30 Kg/m <sup>2</sup> (both inclusive), subject does not have a known allergy to the drug under investigation or any of its ingredients or any other related drugs, standard ECG assessment is normal (No QTc Prolongation), medical history and physical examination within medically acceptable criteria, results of laboratory investigations within laboratory reference ranges (ALP and creatinine are accepted if below the reference range after being evaluated by the physician as clinically not significant). Haematology tests within 5% of reference limits, subject is a non- or ex-smoker; an ex-smoker being defined as someone who completely stopped smoking for at least 6 months before day 1 of this study and subject is capable and willing to consent.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p><b>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/160 mg/25 mg film-coated tablets</b></p> <p><u>Manufactured by:</u> ELPEN Pharmaceutical Co. Inc., Greece</p> <p><u>Lot No.:</u> 231982</p> <p><u>Expiry Date:</u> 05/2025</p> <p><u>Dose:</u> 1 × 10/160/25mg</p> <p><u>Mode of administration:</u> Oral</p>

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p><b>EXFORGE HCT®</b>  <b>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide</b>  <b>10 mg/160 mg/25 mg Film-coated Tablets</b></p> <p><u>MAH:</u>  Novartis Europharm Limited, Ireland</p> <p><u>Lot No.:</u> TAWW5</p> <p><u>Expiry Date:</u> 04/2025</p> <p><u>Dose:</u> 1 × 10/160/25mg</p> <p><u>Mode of administration:</u> Oral</p>
15. Concomitant therapy	Subject no. 53 was given paracetamol due to adverse event (headache) in period 2 (19/05/2024) of the study.
16. Criteria for evaluation efficacy	Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers. Therefore, efficacy was not directly measured.
17. Criteria for evaluation safety	<p>Laboratory tests (haematology, biochemistry, serology and urinalysis), physical examination, ECG and vital signs evaluation at screening.</p> <p>Alcohol screening test and drugs of abuse test on admission of each period.</p> <p>Laboratory test of creatinine and potassium 8 hours after drug administration in periods I and II</p> <p>Laboratory tests (haematology and biochemistry) and ECG before admission to period II.</p> <p>Laboratory tests (haematology, biochemistry and urinalysis), physical examination, ECG and vital signs evaluation at follow-up.</p>
18. Statistical methods	<p>ANOVA using 5 % significance level for log-transformed <math>C_{max}</math> and truncated <math>AUC_{0-72}</math> and calculation of treatment ratios with 90% confidence intervals for amlodipine and for log-transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> and calculation of treatment ratios with 90% confidence intervals for valsartan and hydrochlorothiazide.</p> <p>Descriptive statistics were also done for all pharmacokinetic parameters: arithmetic mean, SD, CV%, SEM, geometric means, median, min and max.</p>

	<p>Products were to be deemed bioequivalent if confidence intervals of logarithmically transformed Test /Reference ratios were between 80.00-125.00% for <math>C_{max}</math> and truncated <math>AUC_{0-72}</math> for amlodipine and between 80.00-125.00% for <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for valsartan and hydrochlorothiazide.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Healthy male adult subjects aged between 18 to 48 years old (both inclusive), Body Mass Index (weight/height<sup>2</sup>) in the range 18.8to 29.8 kg/m<sup>2</sup> both inclusive.</p>
20. Efficacy results	<p>Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers. Therefore, efficacy was not directly measured.</p>
21. Safety results	<p>All products were well tolerated.</p> <p>No clinically significant changes in vital signs, physical examination, electrocardiogram, and laboratory measurements related to the study treatments were observed for all subjects, demonstrating good safety and tolerability profiles of the Test and Reference products.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Point estimate and the 90% confidence intervals of the mean values for the Test/Reference ratio were within the bioequivalence acceptable boundaries of 80.00-125.00% for <math>C_{max}</math> and truncated <math>AUC_{0-72}</math> of amlodipine and within the bioequivalence acceptable boundaries of 80.00-125.00% for <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> of valsartan and hydrochlorothiazide.</p> <p>Therefore, the bioequivalence of <i>Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 10 mg/160 mg/25 mg film-coated tablets</i> (Treatment A), ELPEN Pharmaceutical Co. Inc., Greece with <i>EXFORGE HCT</i><sup>®</sup>, Novartis Europharm Limited, Ireland (Treatment B) can be concluded.</p>
Applicant (registration certificate holder)	 <p>(signature)  Natasha Vukikjevikj  Head of Regulatory Affairs  ALKALOID AD Skopje</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Додаток 30  
до Порядку проведення експертної оцінки  
реєстраційних матеріалів для лікарських засобів,  
поданих для державної реєстрації (перереєстрації),  
а також для експертної оцінки матеріалів  
щодо внесення змін до реєстраційних  
матеріалів протягом строку дії  
реєстраційного посвідчення  
(п. 4 розділу IV)

### ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ № 2

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	<b>Демеркон</b> таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	<b>АЛКАЛОЇД АД Скоп'є</b> Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	<b>АЛКАЛОЇД АД Скоп'є</b> Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія  ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк. Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттики, 19009, Греція (ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece)
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні, якщо ні, будь ласка, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, з одноразовою дозою, з двома схемами лікування, двопослідовне, перехресне, дослідження пероральної біоеквівалентності <i>таблеток</i> <i>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид 10 мг/160 мг/25 мг, вкритих плівковою оболонкою та Ексфорж НСТ (EXFORGE НСТ®) у здорових дорослих людей натщесерце</i>  Код протоколу: AMVANY-T004  Код дослідження IPRC №: AMVANY-0324-28  Код спонсора: 2024-AMLVALHYD-EL-222
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I клінічного дослідження (дослідження біоеквівалентності [BE])
7. Період проведення	з 18.04.2024 р. до 22.05.2024 р.

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 90 фактично: 90
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна ціль:</b> Метою цього дослідження є оцінка та порівняння швидкості та ступеня всмоктування амлодипіну, валсартану та гідрохлортіазиду з комбінації фіксованих доз <i>Амлодипіну/Валсартану/Гідрохлортіазиду 10 мг/160 мг/25 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою (досліджуваний лікарський засіб) та ЕКСФОРЖ НСТ (EXFORGE НСТ®)</i> (референтний лікарський засіб) у здорових дорослих людей в умовах натщесерце.</p> <p><b>Вторинна ціль:</b> контролювати безпеку та переносимість одноразової дози амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду 10 мг/160 мг/25 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у здорових дорослих людей в умовах натщесерце.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози на здорових добровольцях в умовах натщесерце
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти віком від 18 до 50 років включно, індекс маси тіла (ІМТ) перебуває в діапазоні від 18,5 до 30 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно), у суб'єкта немає відомої алергії на досліджуваний засіб або на будь-який з його інгредієнтів чи будь-які інші споріднені засоби, стандартна оцінка ЕКГ у нормі (відсутність QTc пролонгації), медична історія та фізичне обстеження в межах прийнятних з медичної точки зору критеріїв, результати лабораторних досліджень в межах лабораторних референтних діапазонів (лужна фосфатаза та креатинін приймаються, якщо вони нижчі за референтний діапазон після оцінки лікарем як клінічно незначущі). Гематологічні показники в межах 5% від референтних значень, учасник не палить та не палив у минулому; під учасником, що палив у минулому, мається на увазі як особа, яка повністю припинила палити щонайменше за 6 місяців до 1 дня цього дослідження, а також дієздатна та готова й бажає дати згоду на проведення дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид</b> <b>10 мг/160 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою</b></p> <p><u>Виготовлено:</u> ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк., Греція</p> <p><u>Серія №:</u> 231982</p> <p><u>Придатна до:</u> 05/2025 р.</p>

	<p><u>Доза:</u> 1 x 10/160/25 мг</p> <p><u>Спосіб застосування:</u> перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>ЕКСФОРЖ НСТ (EXFORGE НСТ®)</b>  <b>Амлодипін/Валсартан/Гідрохлортіазид</b>  <b>10 мг/160 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою</b></p> <p><u>Власник реєстраційного посвідчення:</u>  Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія  (Novartis Europharm Limited, Ireland)</p> <p><u>Серія №:</u> ТАWW5</p> <p>Придатний до: 04/2025 р.</p> <p><u>Доза:</u> 1 x 10/160/25 мг</p> <p><u>Спосіб застосування:</u> перорально</p>
15. Супутня терапія	Учасник № 53 одержував парацетамол через побічну дію (головний біль) у період 2 (19.05.2024 р.) дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях. Таким чином, ефективність безпосередньо не вимірювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Лабораторні аналізи (гематологія, біохімія, серологія та аналіз сечі), фізикальне обстеження, ЕКГ та оцінка життєво важливих показників під час скринінгу.</p> <p>Скринінговий тест на алкоголь та тест на наркотики на початку кожного періоду.</p> <p>Лабораторний тест на креатинін та калій через 8 годин після прийому лікарського засобу в I та II періодах</p> <p>Лабораторні аналізи (гематологія та біохімія) та ЕКГ на початку II періоду.</p> <p>Лабораторні аналізи (гематологія, біохімія та аналіз сечі), фізикальне обстеження, ЕКГ та оцінка життєво важливих показників під час подальшого спостереження.</p>
18. Статистичні методи	<p>ANOVA з використанням 5% рівня значущості для логарифмічно перетвореної <math>C_{max}</math> і усіченої <math>AUC_{0-72}</math> та розрахунку співвідношень лікування з 90% довірчими інтервалами для амлодипіну і для логарифмічно перетворених <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> та розрахунку співвідношень лікування з 90% довірчими інтервалами для валсартану і гідрохлортіазиду.</p> <p>Описова статистика також була використана для всіх фармакокінетичних параметрів: середнє арифметичне, SD, CV%, SEM, середнє геометричне, медіана, мінімум і максимум.</p>

	Лікарські засоби вважали біоеквівалентними, якщо довірчі інтервали логарифмічно перетворених співвідношень досліджуваній лікарській засіб/референтний лікарський засіб становили між 80,00 до 125,00% для $C_{max}$ та усіченої $AUC_{0-72}$ для Амлодипіну та від 80,00 до 125,00% для $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ для валсартану та гідрохлортіазиду.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки віком від 18 до 48 років (обидва включно), індекс маси тіла (вага/зріст <sup>2</sup> ) у діапазоні від 18,8 до 29,8 кг/м <sup>2</sup> обидва включно.
20. Результати ефективності	Не застосовується, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях. Таким чином, ефективність безпосередньо не вимірювалася.
21. Результати безпеки	Всі лікарські засоби добре переносилися.  Жодних клінічно значущих змін у життєво важливих показниках, результатах фізичного обстеження, електрокардіограми та лабораторних вимірів, пов'язаних із досліджуваним лікуванням, не спостерігалось в жодного з учасників дослідження, що свідчить про належні профілі безпеки та переносимості досліджуваного та референтного лікарських засобів.
22. Висновок (заключення)	Точкова оцінка та 90% довірчі інтервали середніх значень для співвідношення досліджуваній лікарській засіб/референтний лікарський засіб знаходилися в межах прийнятних меж біоеквівалентності 80,00-125,00% для $C_{max}$ та усіченої $AUC_{0-72}$ амлодипіну й у межах прийнятних меж біоеквівалентності 80,00-125,00% для $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ валсартану та гідрохлортіазиду.  Таким чином, можна зробити висновок про біоеквівалентність Амлодипіну/Валсартану/Гідрохлортіазиду 10 мг/160 мг/25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ЕЛПЕН Фармасьютікал Ко. Інк., Греція (лікування А) та ЕКСФОРЖ НСТ (EXFORGE НСТ®), Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія (лікування В).

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Наташа Вукікчевіч  
Керівник з регуляторних питань  
**АЛКАЛОЇД АД Скоп'є**  
*/підписано/*

{Порядок зі змінами, внесеними згідно з новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.2019 р. №1528}

Переклад зроблений згідно оригіналу  
Уповноважений представник заявника в Україні

Саніна К.М.  (підпис)