

0406 2019 230
by 200625

1

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): Perindopril 5/ Indapamide 1.25/Amlodipine 5 KRKA, 5 mg/1.25 mg /5 mg tablets
 Perindopril 10/ Indapamide 2.5/Amlodipine 5 KRKA, 10 mg/2.5 mg /5 mg tablets
 Perindopril 10/ Indapamide 2.5/Amlodipine 10 KRKA, 10 mg/2.5 mg /10 mg tablets

2. The applicant Krka, d.d.

3. Manufacturer **Processing of medicinal product, primary and secondary packaging, batch control and batch release:**
 Krka, d.d., Novo mesto
 Šmarješka cesta 6
 8501 Novo mesto
 Slovenia

4. the undertaken study: X yes o no if not explain

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned Generic medicinal product

5. Full name of clinical research, coded number of clinical research KRKA's STUDY CODE: **21-713**
 A Single-Dose, Bioequivalence Study of Two Formulations of Perindopril/ Amlodipine/Indapamide 10 mg/10 mg/2.5 mg Tablets under Fasting Conditions.

6. Phase of clinical research Phase I (bioequivalence)

7. Time frame of clinical research 8th of January 2022 to 19th of February 2022

8. Countries where the clinical research was conducted Canada

Нецова І. М.



- 9. The number of persons under investigation: 44 subjects were planned for inclusion, randomized, and enrolled into the study; 37 subjects completed the study.

- 10. Purpose and secondary objectives of the clinical research The primary objective of this study was to evaluate the bioequivalence of perindopril, amlodipine, and indapamide from the Test Product (Treatment A) versus the Reference Product (Treatment B) after a single-dose in healthy subjects under fasted conditions. The secondary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of the study treatments.

- 11. Clinical research design This was an open-label, single-dose, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, crossover study, designed to evaluate the bioequivalence of perindopril, amlodipine, and indapamide, between a test product (treatment A) and a reference product (treatment B), in healthy non-smoking female (of non-childbearing potential) and male subjects under fasted conditions.

- 12. Main inclusion criteria Main inclusion criteria were:
 - healthy non-smoking female (of non-childbearing potential) subjects
 - healthy non-smoking male subjects
 - 18 to 64 years of age
 - body mass index ≥ 18.5 and ≤ 30 kg/m², and weight ≥ 55 kg
 - health assessment: medical history, 12-lead electrocardiogram, laboratory evaluation, vital signs measurement, negative urine tests for drugs of abuse and cotinine.

- 13. Test medicinal product, method of administration, strength Perindopril/Amlodipine/Indapamide 10 mg/10 mg/2.5 mg tablets
Mode of Administration: Oral under fasted conditions
Dose: 10 mg perindopril, 10mg amlodipine, and 2.5mg Indapamide (10 mg perindopril as perindopril arginine, 10 mg amlodipine as amlodipine besilate, and 2.5 mg indapamide)

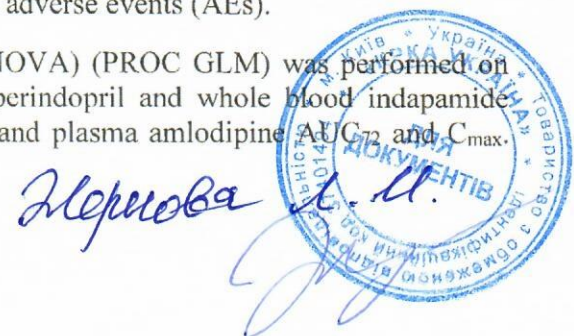
- 14. Reference substance, dose, method of administration, strength Triplixam® (perindopril/indapamide/amlodipine) 10 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablets
Mode of Administration: Oral under fasted conditions
Marketing Authorization Holder: Servier Pharma d.o.o., Slovenia, EU
Dose: 10 mg perindopril, 10 mg amlodipine, and 2.5 mg Indapamide (10 mg Perindopril as perindopril arginine, 10 mg amlodipine as amlodipine besilate, and 2.5 mg indapamide)

- 15. Concomitant therapy /

- 16. Efficacy evaluation criteria The 90% CIs of the relative mean plasma perindopril and whole blood indapamide AUC_t and C_{max}, and the relative mean plasma amlodipine AUC₇₂ and C_{max}, of the test to reference product should be between 80.00 and 125.00%.

- 17. Safety assessment criteria An assessment of safety was based primarily on the incidence, frequency, and severity of adverse events (AEs).

- 18. Statistical methods Analysis of variance (ANOVA) (PROC GLM) was performed on log-transformed plasma perindopril and whole blood indapamide AUC_t, AUC_{inf}, and C_{max} and plasma amlodipine AUC₇₂ and C_{max}.



Based on log-transformed data, ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals (CIs) were calculated for AUC_t, AUC_{inf}, AUC₇₂ and C_{max}, as applicable.

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

The study population included healthy non-smoking female (of non-childbearing potential) and male subjects from 18 to 64 years of age.

20. Efficiency results

The 90% CIs of the relative mean plasma perindopril and whole blood indapamide AUC_t, and C_{max}, and the relative mean plasma amlodipine AUC₇₂ and C_{max}, of the test to reference products were within the 80.00-125.00% bioequivalence range. Bioequivalence of the test and reference products can be concluded.

21. Safety results

Overall, 29 TEAEs were reported in 16 subjects (36.4% of subjects dosed). Eighteen (18) TEAEs in 11 subjects (25.0%) were assessed as probable or possible in relationship to the IMP. The TEAE with the highest incidence was headache (9 events affecting 8 subjects [18.2%]). Which all were assessed as probable or possible in relation to IMP, except for one event which was assessed as unlikely in relation to IMP.

All TEAEs were mild in severity except for 1 TEAE (headache) in 1 subject (2.3% of subjects dosed) which was moderate in severity, and all resolved prior to the end of the study except for one subject who was lost to follow up.

22. Conclusion (evaluation)

Therefore, the test product, Perindopril/Amlodipine/Indapamide 10 mg/10 mg/2.5 mg (Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU), exhibited equivalent rate and extent of absorption compared to the reference product, Triplixam® (perindopril/indapamide/amlodipine) 10 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablets (Servier (Ireland) Industries Ltd., Ireland, EU), after a single, oral dose in healthy subjects under fasted conditions. Bioequivalence of the test and reference products can be concluded.

Applicant (holder of registration certificate) Janja Rečelj (signature) (Name)




4

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Периндоприл 5 / індапамід 1,25/ амлодипін 5 КРКА, 5 мг/1,25 мг/5 мг таблетки Периндоприл 10 / індапамід 2,5/ амлодипін 5 КРКА, 10 мг/2,5 мг/5 мг таблетки Периндоприл 10 / індапамід 2,5/ амлодипін 10 КРКА, 10 мг/2,5 мг/10 мг таблетки
2. Заявник	КРКА, д.д.
3. Виробник	виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль серії та випуск серії КРКА, д.д., Ново место Шмар'єшка цеста 6 8501 Ново место Словенія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	КОД ДОСЛІДЖЕННЯ КРКА: 21-713 Дослідження біодоступності однократного прийому двох препаратів Периндоприл/Амлодипін/Індапамід 10 мг/10 мг/2,5 мг таблетки натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	Період клінічних досліджень: з 08 січня 2022 р. по 19 лютого 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано для включення, рандомізовано, та зараховано до дослідження: 44 суб'єктів; завершили дослідження: 37 суб'єкта.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження було оцінити порівняльну біоеквівалентність периндоприлу, амлодипіну та індапаміду досліджуваного препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування Б) після одноразової дози здоровим суб'єктам чоловічої статі у стані натще. Другою метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість

Переклад оригіналу
Зернова І.М.




	досліджуваного лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження після одноразової дози, два курсу лікування, з двома послідовностями, призначене для оцінки порівняльної біоеквівалентності периндоприлу, амлодипіну та індапаміду досліджуваного препарату (лікування А) та референтного препарату (лікування Б) у здорових добровольців чоловічої статі, які не палять, у стані натщесерце.
12. Основні критерії включення	<p>Популяція дослідження включала</p> <ul style="list-style-type: none"> - здорових добровольців жіночої статі, які не палять (недітородного віку) - здорових добровольців чоловічої статі, які не палять - віком від 18 до 64 років - з індексом маси тіла $>18,5$ та ≤ 30 кг/м² та маса тіла ≥ 55 кг - оцінка здоров'я: на основі історії хвороби, 12-канальної електрокардіограми, лабораторного дослідження, фізичного обстеження та вимірювання життєво важливих показників, негативний аналіз сечі на зловживання наркотичних речовини та котинін.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Периндоприл/Амлодипін/Індапамід, 10 мг/10 мг/2,5 мг таблетки Спосіб застосування: Пероральне у стані натщесерце Доза: 10 мг периндоприлу, 10 мг амлодипіну, та 2,5 мг індапаміду (10 мг периндоприлу як периндоприлу аргініну, 10 мг амлодипіну як амлодипіну бесилату, та 2,5 мг індапаміду)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Triplixam® (периндоприл/індапамід/амлодипін), 10 мг/2,5 мг/10 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою Спосіб застосування: Пероральне у стані натщесерце Власник реєстраційного посвідчення Серв'є Фарма д.о.о., Словенія, ЄС Доза: 10 мг периндоприлу, 10 мг амлодипіну, та 2,5 мг індапаміду (10 мг периндоприлу як периндоприлу аргініну, 10 мг амлодипіну як амлодипіну бесилату, та 2,5 мг індапаміду)
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC _t та C _{max} плазмі периндоприлу та цільної крові індапаміду, середнього значення AUC ₇₂ та C _{max} значення в плазмі крові амлодипіну та AUC ₇₂ та C _{max} досліджуваного препарату до референтного препарату має бути між 80,00 і 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалася насамперед на частоті захворюваності, частоті, та тяжкості побічних ефектів (ПЕ).
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили на логарифмічно трансформованій плазмі периндоприлу та цільної крові індапаміду AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} та плазми амлодипіну AUC ₇₂ та C _{max} на основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних даних для лікування та відповідні 90% довірчих інтервалів (ДІ) AUC _t , AUC _{inf} AUC ₇₂ і C _{max} і якщо це застосовно.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Популяція дослідження включала здорових добровольців жіночої статі (недітородного віку) та здорових добровольців чоловічої статі, які не палять віком від 18 до 64 років.</p> <p><i>Переклад Євгенів Зімова І. І.</i></p>
20. Результати ефективності	90% ДІ відносного середнього значення AUC _t периндоприлу в плазмі крові та індапаміду у цільної крові та C _{max} та відносного середнього значення AUC ₇₂



	амлодипіну в плазмі та Стах досліджуваного препарату у порівнянні з референтним були в межах 80,00-125,00% діапазону біоеквівалентності. Можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів.
21. Результати оцінки безпеки	Загалом про 29 побічних ефектів (ПЕ) повідомили 16 суб'єктів (36,4% суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу). Вісімнадцять (18) ПЕ 11 суб'єктів (25,0%) були оцінені як пов'язані з лікуванням або, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом [ДЛЗ]. ПЕ з 18,2 %). Усі побічні ефекти були оцінені як пов'язані з лікуванням або, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, крім одного, який не пов'язаний з ДЛЗ. Усі побічні ефекти були легкого ступеня тяжкості крім 1 ПЕ (головна біль) у 1 суб'єкта (2,3%), який був середнього ступеня тяжкості та всі зникали без втручання до закінчення дослідження.
22. Висновок (заключення)	Таким чином, досліджуваний препарат, Периндоприл/Амлодипін/Індапамід, 10 мг/10 мг/2,5 мг (КРКА, д.д., Ново место, Словенія, ЄС) показав еквівалентну швидкість і ступінь абсорбції порівняно з референтним препаратом, Triplixam® (периндоприл/індапамід/амлодипін), 10 мг/2,5 мг/10 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою (Серв'є Фарма д.о.о., Словенія, ЄС), після одноразової пероральної дози здоровими добровольцями у стані натщесерце. Можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного та еталонного продуктів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)

 **Штамп: КРКА**
КРКА
Товарна здравіл д.д. (KRKA Tovarna
zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo mesto,
Slovenia)
2521

Переклад
Мерінова І. М.


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):
Периндоприл 5 / індапамід 1,25/ амлодипін 5 КРКА, 5 мг/1,25
мг/5 мг таблетки
Периндоприл 10 / індапамід 2,5/ амлодипін 5 КРКА, 10 мг/2,5
мг/5 мг таблетки
Периндоприл 10 / індапамід 2,5/ амлодипін 10 КРКА, 10 мг/2,5
мг/10 мг таблетки

1) тип лікарського засобу, за
яким проводилася або
планується реєстрація Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження так ні якщо ні, обґрунтувати
Фармакодинамічні фармакокінетичні та токсикологічні
властивості діючих речовин периндоприлу добре відомі. Тому
додаткові дослідження не потрібні.

2. Фармакологія: /

1) первинна фармакодинаміка /

2) вторинна фармакодинаміка /

3) фармакологія безпеки /

4) фармакодинамічні/
взаємодії

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та/
звіти щодо їх валідації

2) всмоктування /

3) розподіл /



- 4) метаболізм /
- 5) виведення /
- 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) /
- 7) інші фармакокінетичні дослідження /
- 4. Токсикологія:
- 1) токсичність у разі одноразового введення /
- 2) токсичність у разі повторних введень /
- 3) генотоксичність: *in vitro* /
- in vivo* (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) /
- 4) канцерогенність: /
- довгострокові дослідження /
- короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості /
- додаткові дослідження /
- 5) репродуктивна токсичність і та токсичний вплив на розвиток потомства: /
- вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток /
- ембріотоксичність /



Вірюшкін

пренатальна і постнатальна /
токсичність

дослідження, при яких /
препарат вводиться
потомству (нестатевозрілим
тваринам) та/або оцінюється
віддалена дія

б) місцева переносимість /

7) додаткові дослідження /
токсичності:

антигенність (утворення /
антитіл)

імунотоксичність /

дослідження механізмів дії /

лікарська залежність /

токсичність метаболітів /

токсичність домішок /

інше /

5. Висновки щодо
доклінічного вивчення

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості периндоприлу та амлодипіну добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не потрібні. Скорочене застосування дозволяє уникнути необхідності повторних тестів на тваринах. Таким чином, доклінічний огляд базується на огляді даних, наявних у кількох наукових базах даних або опублікованих щодо активних інгредієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)

 **Штамп: КРКА**
КРКА
Товарна здравіл д.д. (KRKA
Tovarna zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo
mesto, Slovenia)
2521



