


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/5 мг та КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/10 мг			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією			
2) проведені дослідження	о	так	√ ні	КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/5 мг та КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/10 мг є ЛЗ з фіксованою комбінацією. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
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
ембріотоксичність	н/п
пренатальна і постнатальна токсичність	н/п
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	н/п
6) 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	КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/5 мг та КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/10 мг є ЛЗ з фіксованою комбінацією. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p><u>Ремша Г.П.</u> (П. І. Б.)</p> 

Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАСАРК® А/ Casark А, капсули тверді по 16 мг/5 мг та 16 мг/10 мг				
2. Заявник	Корпорація «Артеріум»				
3. Виробник	Adamed Pharma S.A, Польща				
4. Проведені дослідження:	√	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати Згідно п.4.1.6 та 4.2.2 Настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 для дозування 16 мг/5 мг дослідження біоеквівалентності не є необхідними
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>«Randomized, open-label, single dose, three-period, cross-over, bioequivalence study comparing Candesartan cilexetil/Amlodipine 16 mg/10 mg tablets and Candesartan cilexetil/Amlodipine 16 mg/10 mg capsules, hard (Adamed sp. Z o.o.) to Norvasc 10 mg tablets (Pfizer Europe MA EEIG) and Atacand 16 mg tablets (Astrazeneca GMBH) in healthy volunteers under fasting conditions» (Quinta Study No.: 382/12)</p> <p>«Рандомізоване, відкрите, триперіодне, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності препаратів Кандесартан цилексетил/Амлодипін 16 мг/10 мг, таблетки, та Кандесартан цилексетил/Амлодипін 16 мг/10 мг, капсули тверді, (Adamed sp. Z o.o.) до таблеток Норваск 10 мг (Pfizer Europe MA EEIG) і таблеток Атаканд 16 мг (Astrazeneca GMBH) при одноразовому застосуванні у здорових добровольців натще» (Дослідження Quinta №: 382/12)</p>				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				

7. Період проведення клінічного випробування	З 22.09.2014 по 02.02.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 42. Фактична: <ul style="list-style-type: none"> • 41 для препарату Candesartan Cilexetil/ Amlodipine 16 мг/10 мг, таблетки; • 40 для препарату Candesartan Cilexetil/ Amlodipine 16 мг/10 мг, капсули тверді.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: оцінка фармакокінетичних властивостей та порівняння біодоступності різних форм досліджуваних лікарських засобів (T1 та T2 у вигляді фіксованої комбінації) порівняно з референтними лікарськими засобами (монопрепарати) у здорових добровольців натще.</p> <p>Додаткова мета: вивчення переносимості досліджуваних та референтних лікарських засобів при однократному прийомі натще здоровими добровольцями.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, перехресне з трьома періодами і трьома послідовностями дослідження під час прийому добровольцями натще однократної дози кожного з досліджуваних лікарських засобів, з «засліпленням» лабораторного та аналітичного етапу.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові добровольці європеїдної раси чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 55 років включно (на день скринінгу); • доброволець не палить (або кинув палити щонайменше за 6 місяців до прийому першої дози); • індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно (на день скринінгу); • доброволець досяжний протягом всього дослідження та підписав інформовану згоду на участь у дослідженні; • фізикальний огляд добровольця без істотних відхилень у день скринінгу; • вітальні показники добровольця та результати ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу; • усі результати лабораторного скринінгу добровольця в межах норми або з такими відхиленнями, що оцінюються дослідником як не значні; • згода добровольців (чоловіків та жінок) на застосування контрацепції протягом всього дослідження. • доброволець є громадянином Чехії.



<p>13. Досліджувані лікарські засоби, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>T1 – Candesartan Cilexetil / Amlodipine, таблетки по 16 мг/10 мг (ADAMED Sp. z o.o.).</p> <p>T2 – Candesartan Cilexetil / Amlodipine, капсули тверді по 16 мг/10 мг (ADAMED Sp. z o.o.).</p> <p>Діючі речовини: кандесартан цилексетил, амлодипін Пероральне застосування.</p> <p>Разова доза кандесартану цилексетилу – 16 мг, амлодипіну – 10 мг (в умовах натще) в кожний період дослідження.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>R – Norvasc, таблетки по 10 мг (MA holder: Pfizer Europe MA EEIG, United Kingdom). Діюча речовина: амлодипін. Пероральне застосування. Разова доза амлодипіну – 10 мг (в умовах натще) в конкретний період дослідження.</p> <p>R – Atacand®, таблетки по 16 мг (MA holder: AstraZeneca GmbH, Germany). Діюча речовина: кандесартан цилексетил. Пероральне застосування. Разова доза кандесартану цилексетилу – 16 мг (в умовах натще) в кожний період дослідження.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Протоколом передбачена можливість застосування гормональних контрацептивів або їх замінників, за умови належного застосування протягом щонайменше 3 місяців до першого прийому досліджуваного лікарського засобу та дотримання застосування контрацептивів/замінників протягом всього дослідження.</p> <p>В ході клінічного дослідження супутня терапія застосувалась для купірування 4 випадків ПР.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінка біоеквівалентності тестових та референтних препаратів на основі розрахунку та порівняння основних фармакокінетичних параметрів – C_{max} та AUC_{0-t}.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка побічних реакцій, результатів стандартних лабораторних показників.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дисперсійний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки (n = 20), віком 32,9 (± 9,2) років. Жінки (n = 22), віком 36,1 (±11,4) років.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень T2 (тверді капсули) до еталонних середніх геометричних найменших квадратів для всіх основних параметрів дослідження були в прийнятному діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00% і становили:</p> <ul style="list-style-type: none">○ для амлодипіну:<ul style="list-style-type: none">▪ 98,93 % – 104,74 % для показника $AUC_{(0-72h)}$;▪ 101,21% – 108,89 % для показника C_{max};○ для кандесартану:<ul style="list-style-type: none">▪ 107,82 % – 122,23 % для показника $AUC_{(0-72h)}$;▪ 104,47 – 124,17 % для показника C_{max}.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В цьому випробуванні зареєстровані 10 випадків ПР у 7 добровольців.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>На основі результатів аналізу C_{max} і AUC_{0-t} підтверджена біоеквівалентність тестового продукту T2 (кандесартан цилексетил / амлодипін 16 мг/10 мг капсули, тверді (Adamed Sp. z o.o.)) з референтними лікарськими засобами.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p> _____ (підпис) <u>Науменко А.</u> (П. І. Б.)</p> 

Звіт про клінічне випробування №2


1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАСАРК® А/ Casark А, капсули тверді по 16 мг/5 мг та 16 мг/10 мг					
2. Заявник	Корпорація «Артеріум»					
3. Виробник	Adamed Pharma S.A, Польща					
4. Проведені дослідження:	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;">√</td> <td style="width: 15%;">так</td> <td style="width: 15%;">о</td> <td style="width: 15%;">ні</td> <td style="width: 40%;">якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	√	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
√	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 випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>«Randomized, open-label, 3-way, crossover, comparative, bioavailability study to assess drug interaction between Candesartan Cilexetil 16 mg and Amlodipine 10 mg when co-administrated versus the administration of each drug alone, following a single dose in healthy subjects under fasting conditions» (Quinta Study No.: 549/15)</p> <p><i>«Рандомізоване, відкрите, 3-стороннє, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності з оцінки взаємодії лікарських засобів Кандесартан цилексетил 16 мг та Амлодипіном 10 мг при одночасному застосуванні в порівнянні з окремим одноразовим застосуванням кожного препарату здоровими добровольцями натще» (Дослідження Quinta №: 549/15)</i></p>					
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біодоступності					
7. Період проведення клінічного випробування	З 11.02.2016 по 30.03.2016					
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка					
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36, фактична: 35.					
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: оцінка можливої фармакокінетичної взаємодії між досліджуваними лікарськими засобами у здорових добровольців натще.</p> <p>Додаткова мета: вивчення переносимості досліджуваних лікарських засобів при прийомі натще здоровими добровольцями.</p>					

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, перехресне, тристороннє, порівняльне дослідження біодоступності досліджуваних лікарських засобів після застосування однократної дози здоровими добровольцями натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові добровольці європейської раси чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 55 років включно (на день скринінгу); • доброволець не палить (або кинув палити щонайменше за 6 місяців до прийому першої дози); • індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно (на день скринінгу); • доброволець досяжний протягом всього дослідження та підписав інформовану згоду на участь у дослідженні; • фізикальний огляд добровольця без істотних відхилень у день скринінгу; • вітальні показники добровольця та результати ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу; • усі результати лабораторного скринінгу добровольця в межах норми або з такими відхиленнями, що оцінюються дослідником як не значні; • згода добровольців (чоловіків та жінок) на застосування контрацепції протягом всього дослідження. • доброволець є громадянином Чехії.
13. Досліджувані лікарські засоби, спосіб застосування, сила дії	<p>R1 (<i>Norvasc 10 mg tablets</i> (МАН: Pfizer Europe MA EEIG, the United Kingdom)) + R2 (<i>Atacand 16 mg tablets</i> (МАН: AstraZenecaAB, Sweden)).</p> <p>Діючі речовини: кандесартан цилексетил, амлодипін.</p> <p>Пероральне <i>одночасне</i> застосування.</p> <p>Разова доза кандесартану цилексетилу – 16 мг, амлодипіну – 10 мг (в умовах натще) в кожний період дослідження</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>R1 – <i>Norvasc 10 mg tablets</i> (МАН: Pfizer Europe MA EEIG, the United Kingdom).</p> <p>Діюча речовина: амлодипін.</p> <p>Пероральне <i>почергове</i> застосування.</p> <p>Разова доза амлодипіну – 10 мг (в умовах натще) в кожний період дослідження.</p> <p>R2 – <i>Atacand 16 mg tablets</i> (МАН: AstraZenecaAB, Sweden)</p> <p>Діюча речовина: кандесартан цилексетил.</p> <p>Пероральне <i>почергове</i> застосування.</p> <p>Разова доза кандесартану цилексетилу – 16 мг (в умовах натще) в кожний період дослідження.</p>

15. Супутня терапія	Протоколом передбачена можливість застосування гормональних контрацептивів або їх замінників, за умови їх належного застосування протягом щонайменше 3 місяців до першого прийому досліджуваного лікарського засобу та дотримання застосування контрацептивів/замінників протягом всього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біодоступності досліджуваних лікарських засобів на основі розрахунку та порівняння основних фармакокінетичних параметрів – C_{max} та AUC_{0-t} .
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів стандартних лабораторних показників.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки (n = 24), віком 31,8 (± 7,8) років. Жінки (n = 12), віком 36,1 (± 13,4) років.
20. Результати ефективності	Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень геометричних найменших квадратів середніх геометричних найменших квадратів для всіх основних параметрів дослідження були в межах допустимого діапазону відсутності взаємодії від 80,00 до 125,00% і становили: <ul style="list-style-type: none"> ○ для амлодипіну: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 93,45 % – 101,62 % для показника $AUC_{(0-72h)}$; ▪ 90,62 % – 101,72 % для показника C_{max}; ○ для кандесартану: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 89,32 % – 102,8 % для показника $AUC_{(0-72h)}$; ▪ 90,59 % – 109,68 % для показника C_{max}.
21. Результати безпеки	В цьому випробуванні зареєстровані 5 випадків ПР у 4 добровольців.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні було доведено відсутність взаємодії між кандесартаном (Atacand 16 мг) і амлодипіном (Norvasc 10 мг) при одночасному застосуванні порівняно з прийомом кожного препарату окремо.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  _____ (підпис) <u>Науменко А.</u> (П. І. Б.) </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАСАРК® А, капсули тверді по 16 мг/5 мг				
2. Заявник	Корпорація «Артеріум»				
3. Виробник	Adamed Pharma S.A, Польща				
4. Проведені дослідження:	о	так	√	ні	КАСАРК-А, капсули тверді по 16 мг/5 мг, є ЛЗ з фіксованою комбінацією. Згідно п.4.1.6 та 4.2.2 Настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 для даного дозування лікарського засобу дослідження біоеквівалентності не є необхідними
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	н/п				
6. Фаза клінічного випробування	н/п				
7. Період проведення клінічного випробування	н/п				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	н/п				
9. Кількість досліджуваних	н/п				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	н/п				
11. Дизайн клінічного випробування	н/п				
12. Основні критерії включення	н/п				
13. Досліджуваний лікарський засіб,	н/п				

спосіб застосування, сила дії	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	н/п
15. Супутня терапія	н/п
16. Критерії оцінки ефективності	н/п
17. Критерії оцінки безпеки	н/п
18. Статистичні методи	н/п
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	н/п
20. Результати ефективності	н/п
21. Результати безпеки	н/п
22. Висновок (заключення)	н/п
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) </p> <p><u>Ремша Г.П.</u> (П. І. Б.)</p> 