

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/80 мг ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/160 мг ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [із змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) 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	—

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Никифорчин І.В.
(П. І. Б.)

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

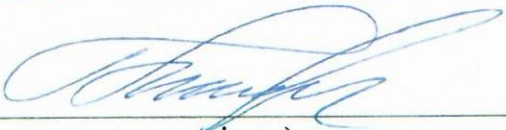
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/80 мг ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/160 мг ТІАРА А® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з чотирма періодами, двома послідовностями, двома досліджуваними лікарськими засобами і повністю реплікованим дизайном для порівняння лікарського засобу Тіара А (10 мг амлодипіну/160 мг валсартану), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з лікарським засобом Ексфорж (Exforge®) (10 мг амлодипіну/160 мг валсартану), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у здорових добровольців за умови одноразового застосування натщесерце (код дослідження: VAL02-E). Протокол дослідження: версія 1.0 від 11.02.2025.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 20.02.2025 р. по 01.06.2025 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 50. Фактична: 50.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити біоеквівалентність лікарського засобу Тіара А, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг амлодипіну/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» лікарському засобу Ексфорж (Exforge®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг амлодипіну/160 мг валсартану, виробництва Novartis Farma S.p.A., Італія (власник реєстраційного посвідчення — Novartis Europharm Limited, Ірландія) за одноразового перорального застосування натщесерце у 50 здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статей. Вторинна ціль: оцінити безпеку та переносимість обох лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності з чотирма періодами та двома послідовностями.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статей віком від 18 до 50 років (включно) з індексом маси тіла від 18,5 кг/м ² до 30,0 кг/м ² , які не курять, не вживають алкоголь та наркотики і підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб: Тіара А, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: амлодипін/валсартан Спосіб застосування: перорально одноразово по 1 таблетці (10 мг/160 мг) натщесерце з 240 мл води в положенні сидячи
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: Ексфорж (Exforge®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг Виробник: Novartis Farma S.p.A., Італія Власник реєстраційного посвідчення: Novartis Europharm Limited, Ірландія МНН: амлодипін/валсартан Спосіб застосування: перорально одноразово по 1 таблетці (10 мг/160 мг) натщесерце з 240 мл води в положенні сидячи
15. Супутня терапія	Протоколом не передбачено застосування будь-якої супутньої терапії, окрім лікарських засобів, які використовувалися під час валідації біоаналітичного

	методу для підтвердження відсутності впливу на результати визначення аналітів.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність лікарських засобів вважалася доведеною, якщо 90 % довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення логарифмічно перетворених значень максимальної концентрації ($C_{\max}$) та площі під кривою «концентрація/час» (AUC) кожного з аналітів, окрім $C_{\max}$ валсартану, знаходився у межах від 80,00 % до 125,00 % при рівні значущості 5 %. При цьому для амлодипіну використовувалася площа під кривою «концентрація/час» з моменту прийому лікарського засобу до 72-ї години (AUC_{0-72}), а для валсартану — площа під кривою «концентрація/час» з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t) (AUC_{0-t}). Для $C_{\max}$ валсартану ступінь розширення меж біоеквівалентності визначали на підставі внутрішньосуб'єктної варіабельності, яка спостерігалася у дослідженні біоеквівалентності з використанням підходу масштабованої середньої біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу вітальних показників, результатів фізикального, лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних виконано із використанням валідованого програмного забезпечення. Проведено багатофакторний дисперсійний аналіз для логарифмічно перетворених показників $C_{\max}$ та AUC (AUC_{0-72} — для амлодипіну, AUC_{0-t} — для валсартану).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Включені здорові дорослі добровольці були чоловічої та жіночої статей європеїдної раси віком від 18 до 49 років (у середньому $30,8 \pm 9,1$ року) з індексом маси тіла від 19,3 до $29,8 \text{ кг/м}^2$ (у середньому $24,5 \pm 3,0 \text{ кг/м}^2$).
20. Результати оцінки ефективності	Біоеквівалентність лікарського засобу Тіара А, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг, та Ексфорж (Exforge®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг, продемонстровано для $C_{\max}$ та AUC (AUC_{0-72} — для амлодипіну, AUC_{0-t} — для валсартану), оскільки 90 % довірчий інтервал для відповідних співвідношень логарифмічно перетворених значень вищезгаданих фармакокінетичних показників тестового лікарського засобу порівняно з референтним лікарським засобом містився у заздалегідь визначеному діапазоні прийнятності.
21. Результати оцінки безпеки	Серйозних побічних явищ у цьому дослідженні не зафіксовано. Кількість і ступінь тяжкості побічних реакцій після застосування тестового та референтного лікарських засобів

	була подібною. Усі побічні реакції мали легкий чи середній ступінь тяжкості та проходили без наслідків.
22. Висновок (заклучення)	За результатами клінічного випробування доведено біоеквівалентність тестового лікарського засобу Тіара А, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» референтному лікарському засобу Ексфорж (Exforge®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/160 мг, виробництва Novartis Farma S.p.A., Італія, власник реєстраційного посвідчення — Novartis Europharm Limited, Ірландія.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Никифорчин І. В.
 (П. І. Б.)