

Annex 29

to the Order of expert evaluation conduction of registration materials on medicinal products submitted to state registration (re-registration), as well as expert evaluation of materials on making amendments to registration materials during validity term of Registration Certificate (point 4 section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Pascal Amlo film-coated tablets 20 mg/5 mg, 40 mg/10 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes <u>no</u> if no, justify The product meets the definition of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product, the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA
2) absorption	NA
3) distribution	NA

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA
6) local tolerability	NA
7) additional toxicity studies:	NA

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	NA

Applicant (Registration Certificate
holder)



(signature)

Mr. Andrew Peter Duncan Cook

(surname, name, father's name)

Accord Healthcare B.V.
Postbus 85183
3508 AD Utrecht
The Netherlands
Phone: +31 (0) 30 850 6014
Mail: verkoop@accord-healthcare.com
www.accord-healthcare.com/nl

accord
We make it better

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Марія ЦИГАНКОВА

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):	Паскаль Амло таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг/5 мг, 40 мг/10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Препарат відповідає визначенню генеричних лікарських засобів відповідно до статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЕС із змінами та доповненнями, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини та таку саму лікарську форму, що і препарат порівняння, жодних доклінічних досліджень не проводилось.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо	Не застосовується

Циганова Марія
МД

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

Григорук М. М.
М. М.

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

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Пан Андрей Петер Дункан Кук (Mr. Andrew Peter Duncan Cook)
(ПІБ)

Гришкова Марія
МД

Annex 30

to the Order of expert evaluation and conduction of registration materials on medicinal products submitted to state registration (re-registration), as well as expert evaluation of materials on making amendments to registration materials during validity term of Registration Certificate (point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial No. 1**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Pascal Amlo film-coated tablets 20/5 mg, 40/10 mg
2. Applicant	Accord Healthcare B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Batch Release: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera, Poland Manufacturing, primary and secondary packaging: Intas Pharmaceuticals Limited, India Batch Control Testing Site: Pharmadox Healthcare Limited, Malta
4. Conducted studies:	<u>yes</u> no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	generic
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Project number 422-14: "An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover, bioequivalence study of two products of Amlodipine and Olmesartan medoxomil tablets 10mg/40mg in healthy, adult, human subjects under fasting condition." Version: 02 Date: 08 March 2016

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

6. Clinical trial phase	Phase-I (Bioequivalence)
7. Period of clinical trial conduction	from 22 March 2016 to 16 April 2016
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Total number of patients: 54 Actual number of patients: 48
10. Aim and secondary goals of clinical trial	The aim of this study was to compare the bioavailability and characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test product (Amlodipine and Olmesartan medoxomil Tablets 10mg/40mg of Intas Pharmaceuticals Ltd., India) relative to that of reference product [SEVIKAR® (amlodipine and olmesartan medoxomil) tablets 10 mg/40 mg of Daiichi Sankyo UK Limited., Buckinghamshire, SL9 0BG, UK] in healthy, adult, human subjects under fasting conditions and to assess the bioequivalence. AND To monitor the adverse events and to ensure the safety and tolerability of the subjects.
11. Design of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover, bioequivalence study of two products of Amlodipine and Olmesartan Medoxomil Tablets 10mg/40mg in healthy, adult, human subjects under fasting condition.
12. Main criteria for enrollment	Non-smoker, non-alcoholic, healthy, adult, human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 to 30.0 kg/m ² (both inclusive), who were able to understand and comply with the study procedures and having given their written informed consent were checked in for the study. Not having any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluation, 12-lead ECG and chest X-ray (posterior-anterior view) recordings. Volunteers who complied with all the inclusion and exclusion criteria were enrolled in for the study.
13. Investigated medicinal product, method of	Amlodipine and Olmesartan medoxomil Tablets 10mg/40mg In Fasting condition.

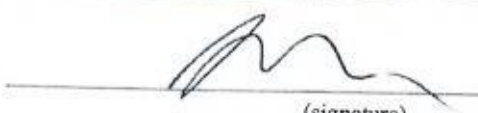
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

administration, strength	
14. Reference product, dose, method of administration, strength	SEVIKAR [®] (Olmesartan Medoxomil and Amlodipine tablets 40 mg/10 mg) In Fasting condition.
15. Concurrent therapy	None
16. Criteria for efficiency assessment	The criteria for efficiency assessment were ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ for Olmesartan and C_{max} and AUC_{0-72h} for S-amlodipine. The criteria were assessed if their 90% confidence interval of above parameters falls within the acceptance range (80.00-125.00%)
17. Criteria for safety assessment	Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examination, vital signs assessment, 12-lead electrocardiogram (ECG), chest X-ray (posterior-anterior view) recording, orthostatic hypotension, clinical laboratory parameters (e.g. biochemistry, hematology, immunology and urine analysis), subjective symptomatology and monitoring of adverse event.
18. Statistical methods	Descriptive statistics were calculated and reported for all pharmacokinetic parameters of Olmesartan, R-Amlodipine and S-Amlodipine. ANOVA, power and ratio analysis for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were computed and reported for Olmesartan while C_{max} and AUC_{0-72h} for R-Amlodipine and S-Amlodipine. Using two-one sided tests for bioequivalence, 90% confidence intervals for the ratio of the geometric least-squares means between drug formulations were calculated for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ for Olmesartan while C_{max} and AUC_{0-72h} for R-Amlodipine and S-Amlodipine.
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Healthy, adult, human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 to 30.0 kg/m ² .
20. Results of efficiency	The test to reference ratio of geometric least squares means with corresponding 90% CI for ln-transformed pharmacokinetic parameters

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

	C_{max} , AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ was within the acceptance range of 80.00-125.00% for Olmesartan while C_{max} and AUC_{0-72h} for S-amlodipine.
21. Results of safety	One (01) serious AE, which was also considered as significant was reported in Period-I of the study. The AE occurred after administration of Test Product-T. The AE was moderate in nature and the subject was followed up until resolution. The causality assessment was judged as unrelated for the AE. The subject was withdrawn from the study on medical grounds. He was treated appropriately and followed up until resolution of his AE. There were no deaths or other significant AEs reported during the conduct of the study.
22. Conclusion (assessment)	Test Product-T (Amlodipine and Olmesartan medoxomil Tablets 10mg/40mg of Intas Pharmaceuticals Ltd., India) when compared with the Reference Product-R (SEVIKAR® - amlodipine and olmesartan medoxomil) was well tolerated and met the bioequivalence criteria under fasting condition as per criteria set in the protocol.
Applicant (Registration Certificate holder)	 (signature) 13/03/25 <u>Mr. Andrew Peter Duncan Cook</u> (surname, name, father's name)

Accord Healthcare B.V.

Postbus 85183

3508 AD Utrecht

The Netherlands

Phone: +31 (0) 30 850 6014

Mail: verkoop@accord-healthcare.com

www.accord-healthcare.com/nl

accord

We make it better

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Марія ЦИГАНКОВА

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Паскаль Амло таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг/5 мг, 40 мг/10 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Відповідальний за випуск серії Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, Польща Виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування: Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія Контроль якості: Фармадокс Хелскеа Лімітед, Мальта
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Номер проєкту 422-14: «Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоетапне, з двома періодами, двопослідовне, з одноразовим пероральним прийомом, перехресне дослідження біоеквівалентності двох препаратів Амлодипіну та Олмесартану медоксомілу в таблетках 10мг/40мг за участю здорових дорослих добровольців в умовах прийому натще.» Версія: 02 Дата: 08 березня 2016

МД / Чумакова Марія

6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 березня 2016 р. по 16 квітня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість досліджуваних: 54 Фактична кількість досліджуваних: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (Амлодипін та Олмесартану медоксоміл, таблетки по 10 мг/40 мг, виробництва Інтас Фармасьютікалз Лтд, Індія) порівняно з референтним препаратом [СЕВІКАР® (амлодипін та олмесартану медоксоміл), таблетки 10 мг/40 мг, виробництва Даїчі Санкьо ЮК Лімітед, Букінгемшир, SL9 0BG, Великобританія] у здорових дорослих людей в умовах прийому натще, а також оцінити біоеквівалентність. ТА Здійснювати моніторинг побічних реакцій та контроль за безпекою і переносимістю препарату суб'єктами дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоетапне, з двома періодами, двопослідовне, з одноразовим пероральним прийомом, перехресне дослідження біоеквівалентності двох препаратів Амлодипіну та Олмесартану медоксомілу в таблетках 10мг/40мг за участю здорових дорослих добровольців в умовах прийому натще.
12. Основні критерії включення	Для участі в дослідженні були включені здорові добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), які не палять, не вживають алкоголь, мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно), здатні розуміти і виконувати процедури дослідження та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. У них не було виявлено жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномалій під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного огляду, лабораторного обстеження, даних ЕКГ в 12 відведеннях та рентгенографії органів грудної клітки (у задньопередній проекції). Добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були зараховані до дослідження.

Циганкова Марія МВ

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Амлодипін та Олмесартану медоксоміл, таблетки 10мг/40мг Натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СЕВІКАР® (Олмесартан медоксоміл та Амлодипін в таблетках по 40 мг/10 мг) Натще.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Критеріями оцінки ефективності були ln-трансформовані фармакокінетичні параметри C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для олмесартану та C_{max} та AUC_{0-72h} для S-амлодипіну. Критерії оцінювалися, якщо їх 90% довірчий інтервал вищезазначених параметрів потрапляв у діапазон прийнятності (80,00–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали починаючи з періоду скринінгу і до закінчення дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки основних показників життєдіяльності, даних ЕКГ в 12 відведеннях та рентгенографії органів грудної клітки (у задньопередній проекції), ортостатичної гіпотензії, клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Описову статистику порахували та представили для всіх фармакокінетичних параметрів Олмесартану, R-амлодипіну та S-амлодипіну. Дисперсійний аналіз ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ розраховували та представили для Олмесартану, та C_{max} і AUC_{0-72h} для R-амлодипіну та S-амлодипіну. Використовуючи два односторонні критерії біоеквівалентності, були розраховані 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх розрахованих методом найменших квадратів між лікарськими формами для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для Олмесартану та C_{max} і AUC_{0-72h} для R-амлодипіну та S-амлодипіну.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² .

Григорів Марія

20. Результати ефективності	Відношення середніх геометричних найменших квадратів (із відповідними 90% довірчими інтервалами) для $\ln$ -трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ перебувало в межах прийнятного діапазону 80,00–125,00% для Олмесартану, тоді як C_{max} та AUC_{0-72h} - для S-амлодипіну .
21. Результати безпеки	Про одну (01) серйозну побічну реакцію (ПР), яка також була визнана значущою, повідомлялося в Періоді I дослідження. ПР виникла після введення Досліджуваного препарату-Т. ПР була помірного ступеню, і суб'єкт перебував під наглядом до повного одужання. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку була визнана не пов'язаною з препаратом. Суб'єкт був виведений з дослідження за медичними показаннями. Йому було надано відповідне лікування та проведено спостереження до зникнення ПР. Під час проведення дослідження не повідомлялося про летальні випадки або інші значні ПР.
Висновок (заклучення)	Досліджуваний лікарський засіб Т (таблетки Амлодипіну та Олмесартану медоксомілу 10 мг/40 мг від Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія) у порівнянні з референтним лікарським засобом R (СЕВІКАР® — амлодипін та олмесартан медоксоміл) добре переносився та відповідав критеріям біоеквівалентності в умовах прийому натще відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Пан Андрей Петер Дункан Кук (Mr. Andrew Peter Duncan Cook) _____ (прізвище, ім'я, по батькові)

Цириць Марія МВ