

Annex 29

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)

Preclinical research report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Valsacor®-INDA (Valsartan + Indapamide) 80 mg/1.5 mg modified release tablets				
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Fixed combination application according to MoH Order from 26.08.2005 № 426 (Article 10b of Directive No 2001/83/EC in EU)				
2) the undertaken study:	☐	yes	☒	no	Both active substances are well-known. There are ample literature references supporting their pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology.
2. Pharmacology:	N/A				
1) primary pharmacodynamics					
2) secondary pharmacodynamics					
3) safety pharmacology					
4) pharmacodynamic interactions					
3. Pharmacokinetics:	N/A				
1) analytical methods and reports concerning their validation					
2) absorption					
3) distribution					

4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	N/A
1) single-dose toxicity	
2) toxicity in case of repeated injections	
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetic assessment)	
4) carcinogenicity:	
long-term studies	
short-term or medium-term studies	
additional research	
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	
impact on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	

studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects

6) local tolerability

7) additional toxicity studies:

antigenicity (antibody formation)

immunotoxicity

study of mechanisms of action

drug dependence

metabolite toxicity

toxicity of impurities

other

5. Conclusions on preclinical study

The evaluation of existing nonclinical data of valsartan and indapamide with respect to pharmacology, mechanism of action, pharmacokinetic parameters and toxicology reveals that each drug has a unique profile. For both two individual drugs, there are sufficient literature information proving their safety and efficacy. Due to the differences in their profiles there is no evidence to suggest that the combination of two drugs would lead to any significant undesirable pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological interactions. Moreover, on the basis of the data from clinical trials and postmarketing surveillance it has been established that both molecules, which have been used for more than 10 years, are highly effective and safe medicines with documented tolerability in a wide range of patients.

Applicant (holder of
registration
certificate)

(signature)



KRKA

KRKA
tovarna zdravil, d.d.,
Novo mesto

2521

Janja Recelj
(Name)



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): Вальсакор®-ІНДА, таблетки з модифікованим вивільненням, по 80 мг/1,5 мг (Валсартан+індапамід)
- 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація Лікарський засіб з фіксованою комбінацією відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (в ЄС стаття 106 Директиви № 2001/83/ЄС)
- 2) проведені дослідження ☐ так ☒ ні Обидві діючі речовини достатньо відомі. Існує достатньо літературних даних щодо їх фармакології, фармакокінетики та токсикології.
2. Фармакологія: Не застосовується
- 1) первинна фармакодинаміка
- 2) вторинна фармакодинаміка
- 3) фармакологія безпеки
- 4) фармакодинамічні взаємодії
3. Фармакокінетика: Не застосовується
- 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: Не застосовується

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 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

Оцінка наявних доклінічних даних валсартану та індапаміду з урахуванням фармакологічних параметрів, механізму дії, фармакокінетичних параметрів та токсикології показує, що кожна речовина має унікальний профіль. Для кожного окремого лікарського засобу існує достатньо літературних даних, що доводять їхню безпеку та ефективність. Через відмінності в їхніх профілях немає доказів того, що їхня комбінація може призводити до значних небажаних фармакодинамічних, фармакокінетичних та токсикологічних взаємодій. Більш того, ґрунтуючись на клінічних дослідженнях та посмаркетонговому нагляді встановлено, що обидві діючі речовини, які застосовують більше 10 років є високоефективними та безпечними лікарськими засобами із задокументованою переносимістю у широкого кола пацієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(Прізвище та ім'я)



31 07 2025

Мартинівська

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

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Valsacor®-INDA (Valsartan + Indapamide) 80 mg/1.5 mg modified release tablets			
2. The applicant	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
3. Manufacturer	Processing of non-sterile medicinal product, Quality control testing (Chemical/Physical and microbiological – non-sterility), primary packaging, secondary packaging, batch release: Krka, d.d. Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
4. the undertaken study:	☒	yes	☐ no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Fixed combination application according to MoH Order from 26.08.2005 № 426 (Article 10b of Directive No 2001/83/EC in EU)			
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover, Pivotal, Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg Modified-Release Tablet Formulations in Healthy Male and Non-Pregnant Female Volunteers under Fasting Conditions; 22-730 (sponsor study code)			
6. Phase of clinical research	Phase I (Bioequivalence study)			
7. Time frame of clinical research	from 27.6.2022 until 3.8.2022			
8. Countries where the clinical research was conducted	Canada			

9. The number of persons under investigation:	planned: 68 completed the study: 65
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The objective of this pivotal study was to evaluate bioequivalence of valsartan and indapamide from fixed dose combination of the Test Drug [Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets (Manufacturer: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU)] versus the Reference drugs [B1: Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release film-coated tablets (indapamide) (Manufacturer: ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Poland, EU; MAH: Servier Pharma d.o.o., Slovenia, EU) + B2: Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) (Manufacturer and MAH: Novartis Pharma GmbH, Germany, EU)] after a single-dose in healthy, non-smoking male and non-pregnant female volunteers under fasting conditions. This study is intended for submission to the European Medicines Agency (EMA).
11. Clinical research design	A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover, Pivotal, Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg Modified-Release Tablet Formulations in Healthy Male and Non-Pregnant Female Volunteers under Fasting Conditions
12. Main inclusion criteria	Healthy, on-smoking males and non-pregnant females aged 18 to 60, Participants must understand the study nature and be able to fast for 14 hours and consume standard meals.

13. Test medicinal product, method of administration, strength	Product name: Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets Dose: 160 mg/1.5 mg Strength: 160 mg/1.5 mg Method of administration: 1 x 160 mg / 1.5 mg of the Test product (Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets) administered orally with 240 ± 3 mL of ambient temperature bottled water under fasting conditions
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	Reference B1: Product name: Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release filmcoated tablets (indapamide) Dose: 1.5 mg Strength: 1.5 mg Reference B2: Product name: Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) Dose: 160 mg Strength: 160 mg Method of administration: 1 x 1.5 mg of the Reference product B1 [Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release filmcoated tablets (indapamide)] and 1 x 160 mg of the Reference product B2 [Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan)] administered orally with 240 ± 3 mL of ambient temperature bottled water under fasting conditions
15. Concomitant therapy	Analgetics and antipyretics (paracetamol, ibuprofen), vitamins (vitamin D3, vitamin C), cough and cold preparations were used in the study. There were no reported PK interactions between concomitant medications and the study drug; hence there was no significant impact on the PK profile by these concomitant medications.
16. Efficacy evaluation criteria	Bioequivalence: To establish bioequivalence, the calculated 90% CI for the ratio of geometric means for AUC_t and C_{max} for valsartan and AUC_t, AUC_{inf}, and C_{max} for indapamide should fall within 80.00%-125.00%.
17. Safety assessment criteria	Safety: Safety was evaluated by vital signs measurement, clinical laboratory tests (including hematology, urine analysis and serum chemistry), serum pregnancy test (females only), physical examinations and adverse events (AEs) reported by subjects who received a drug treatment. COVID-19 screening questionnaire was completed, and temperature was checked on each study visit.

18. Statistical methods	Descriptive statistics (min, max, median, mean, SD, CV) were calculated for valsartan and indapamide (Test and Reference). AUC_t, AUC_{inf}, partial AUCs (valsartan only), and C_{max} were log-transformed before analysis. ANOVA (including sequence, subjects within sequence, period, and treatment) was applied to ln-transformed AUC and C_{max} data, and to untransformed T_{max}, λ, and T_{1/2}. T_{max} was also analyzed using the Wilcoxon test. The 90% confidence intervals for Test/Reference geometric mean ratios (AUC_t, AUC_{inf}, partial AUCs, C_{max}) were derived from ANOVA LSMEANS and ESTIMATE.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	Healthy, 46 non-smoking males and 19 non-pregnant females aged 18–60 years. Of these 43 were White, 7 Asian, 14 Black and 1 Black/Asian.
20. Efficiency results	Bioequivalence Results: 90% confidence intervals (CIs) are contained within the EMA-defined range 80.00% -125.00
21. Safety results	A total of 29 mild AEs and 1 moderate AE were experienced by the subjects after taking the Test product which includes 5 mild AEs related to clinical laboratory tests occurring at post-study and 8 unlikely/unrelated AEs. A total of 19 mild AEs and 1 moderate AE were experienced by the subjects after taking the Reference product, which includes 10 unlikely/unrelated AEs. One pre-dose event was experienced by the subject, which could not be contributed to any of the treatment. No serious AEs were reported during the conduct of this study.
22. Conclusion (evaluation)	Bioequivalence Conclusions: In this study, bioequivalence between the test Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets and the reference Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release film-coated tablets (indapamide) and Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) was demonstrated for both valsartan and indapamide in healthy male and non-pregnant female subjects under fasting conditions.
Applicant (holder of registration certificate)	  KRKA, d.o.o. Novo mesto (signature) Janja Redžević (Name)

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 дослідження № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вальсакор®-ІНДА, таблетки з модифікованим вивільненням, по 80 мг/1,5 мг (Валсартан+індапамід)				
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
3. Виробник	виробництво «in bulk», первинна та вторинна упаковка, контроль та випуск серії: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
4. Проведені дослідження:	☒	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (в ЄС стаття 106 Директиви № 2001/83/ЕС)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, перехресне з двома схемами, основне дослідження біоеквівалентності фіксованої комбінації Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням у добровольців здорових чоловіків та невагітних жінок натщесерце; 22-730 (спонсорський номер дослідження)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	27.06.2022-3.08.2022				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				

*Переклад вірний
менеджер з реєстрації
Зернова І.М.
08.01.2026*



[Signature]

9. Кількість досліджуваних:	Запланована: 68 Фактична: 65
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього основного випробування було оцінити біоеквівалентність валсартану та індапаміду з фіксованої комбінації досліджуваного препарату [Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг таблетки з модифікованим вивільненням (Виробник: КРКА, д. д., Ново место, Словенія, ЄС)] у порівнянні з референтними лікарськими засобами [B1: Тертенсіф® SR 1,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою пролонгованої дії (індапамід) (Виробник: ТОВ АНФАРМ Фармацевтична компанія, Польща, ЄС; МАН: Серв'є Фарма д.о.о., Словенія, ЄС) + B2: Діован® 160 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (валсартан) (Виробник та власник реєстраційного посвідчення: Новартіс Фарма ГмБХ, Німеччина, ЄС)] після одноразової дози добровольцям здоровим чоловікам, які не палять та невагітним жінкам натще. Це дослідження призначене для подання до European Medicines Agency (EMA).
11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, перехресне з двома схемами основне дослідження біоеквівалентності фіксованої комбінації Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням у добровольців здорових чоловіків та невагітних жінок натщесерце
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, які не палять та невагітні жінки віком від 18 до 60 років. Учасники мають розуміти природу дослідження та бути здатними голодувати не менше 14 годин і споживати стандартні страви.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Валсартан/Індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням 160 мг/1,5 мг Дозування: 160 мг/1,5 мг Сила дії: 160 мг/1,5 мг Спосіб застосування: 1x160 мг/1,5 мг досліджуваного препарату (Валсартан/Індапамід таблетки з модифікованим вивільненням 160 мг/1,5 мг) перорально із 240+/- 3 мл кімнатної температури бутильованої води натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛЗ порівняння B1: Назва: Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1, 5 mg (індапамід) Доза: 1,5 мг Сила дії: 1,5 мг ЛЗ порівняння B2: Назва: Діован® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг (валсартан) Доза: 160 мг Сила дії: 160 мг Спосіб застосування: 1 x 1,5 мг ЛЗ порівняння B1



*Переказаний
менеджер з реєстрації ЛЗ
Зіринова Л. М.
08.01.2026*

	[Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1, 5 мг (індапамід)] та 1 x 160 мг ЛЗ порівняння В2 [Діован® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг (валсартан)] перорально із 240+/- 3 мл кімнатної температури бутильованої води натще.
15. Супутня терапія	У дослідженні використовувалися анальгетики та жарознижувальні засоби (парацетамол, ібупрофен), вітаміни (вітамін D3, вітамін С), препарати від кашлю та застуди. Не було повідомлень про фармакокінетичні взаємодії із супутніми препаратами та досліджуваним препаратом, отже, не було значного впливу на ФК профіль цими супутніми лікарськими засобами.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: Для встановлення біоеквівалентності розрахований 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх для AUC_t і C_{max} для валсартану і AUC_t, AUC_{inf}, і C_{max} для індапаміду повинна бути в межах 80,00%-125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Безпеку оцінювали за допомогою вимірювання життєво- важливих функцій, аналізів клінічної лабораторії (включаючи гематологію, аналіз сечі та біохімічний аналіз сироватки крові), сироватковий тест на вагітність (тільки для жінок), фізичне обстеження та побічні явища (ПЯ), про які повідомляли суб'єкти, які отримували лікарський засіб. Заповнена скринінгова анкета на COVID-19, температуру тіла перевіряли під час кожного відвідування дослідження.
18. Статистичні методи	Описова статистика (мін., макс., медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) були надані для валсартану та індапаміду (для досліджуваного засобу та ЛЗ порівняння). Параметри для AUC_t, AUC_{inf}, часткових AUC (тільки для валсартану) і C_{max} були логарифмічно перетворені перед аналізом. ANOVA (включаючи послідовність, суб'єктів у послідовності, період і терапію) було застосовано до ln-трансформованих даних AUC та C_{max} та до нетрансформованих T_{max}, λ і T_{1/2}. T_{max} також аналізували за допомогою тесту Вілкоксона. 90 % ДІ співвідношення середніх геометричних досліджуваних засіб /ЛЗ порівняння (AUC_t, AUC_{inf}, часткових AUC і C_{max}) були отримані за допомогою ANOVA LSMEANS та ESTIMATE.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Здорові, 46 чоловіків, що не палять та 19 невагітних жінок віком 18-60 років. З них 43 були білими, 7 азійці, 14 чорношкірі та 1 чорношкірі азійці.
20. Результати ефективності	Результати біоеквівалентності: 90% довірчі інтервали (ДІ) знаходяться в межах визначеного ЕМА діапазону 80,00% -125,00
21. Результати безпеки	Загалом 29 легких побічні явища (ПЯ) та 1 середньої тяжкості ПЯ було зафіксовано після застосування досліджуваного лікарського засобу, що включає 5 легких ПЯ пов'язані із аналізами клінічної лабораторії

Переклад вірши
Менеджер з реєстрації
Зернова Л. М.
28.04.2016



після дослідження та 8 малоймовірних/непов'язаних ПЯ. Загалом 19 легких ПЯ та 1 середньої тяжкості ПЯ зафіксовані в учасників після застосування препарату порівняння, що включає 10 малоймовірних/непов'язаних ПЯ. 1 подія, що передувала дозуванню була зафіксована в учасника, що не можна віднести до жодного з прийомів. Жодного серйозного ПЯ не зафіксовано під час дослідження.

22. Висновок
(заключення)

У цьому дослідженні була продемонстрована біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Валсартан/Індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням по 160 мг/1,5 мг та референтним Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг (індапамід) та Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 160 мг (валсартан) для кожного валсартану та індапаміду в учасників здорових чоловіків та невагітних жінок натще.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)
Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

Переклад вірши
Менеджер з ресурсами
Мернова Л. М.
08.01.2026



[Handwritten signature]

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 № 2

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Valsacor®-INDA (Valsartan + Indapamide) 80 mg/1.5 mg modified release tablets			
2. The applicant	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
3. Manufacturer	Processing of non-sterile medicinal product, Quality control testing (Chemical/Physical and microbiological – non-sterility), primary packaging, secondary packaging, batch release: Krka, d.d. Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
4. the undertaken study:	☒	yes	☐ no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Fixed combination application according to MoH Order from 26.08.2005 № 426 (Article 10b of Directive No 2001/83/EC in EU)			
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	A Single-Dose, Bioequivalence Study of Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg Modified-Release Tablets versus Diovan® 160 mg Film-Coated Tablets Co-Administered with Tertensif® SR 1.5 mg Prolonged-Release Film-Coated Tablets under Fed Conditions; 22-731 (sponsor study code)			
6. Phase of clinical research	Phase I (Bioequivalence study)			
7. Time frame of clinical research	from 28.6.2022 until 7.8.2022			
8. Countries where the clinical research was conducted	Canada			


 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
 РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 МАРТИНОВСЬКА М М
 13 11 2025

9. The number of persons under investigation:	- Planned: 68 subjects. - Completed the study: 65 subjects.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The primary objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability of valsartan and indapamide from the Test Product (Treatment A) versus the Reference Products (Treatment B) after a single dose in healthy subjects under fed conditions. The secondary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of the study treatments.
11. Clinical research design	A Single-Dose, Bioequivalence Study of Valsartan/ Indapamide 160 mg/1.5 mg Modified- Release Tablets versus Diovan® 160 mg Film-Coated Tablets Co-Administered with Tertensif® SR 1.5 mg Prolonged-Release Film-Coated Tablets under Fed Conditions
12. Main inclusion criteria	The study population included non-smoking, male and female subjects, 18 to 65 years of age, with a body mass index ≥ 18.5 to ≤ 30 kg/m², who were deemed healthy based upon a medical history, 12-lead electrocardiogram (ECG), laboratory evaluation (hematology, biochemistry, serology, and urinalysis), physical examination, vital signs measurements (blood pressure [BP], pulse rate [PR], respiration rate [RR], and temperature), and QTc≤ 450 msec for males or QTc≤ 470 msec for females [corrected using Bazett's formula (QTcB)]. Eligible subjects had negative test results for serum hCG (females only), urine cotinine, and urine drugs of abuse at screening.
13. Test medicinal product, method of administration, strength	Product name: Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets Dose: 160 mg/1.5 mg Strength: 160 mg/1.5 mg Method of administration: Oral under fed conditions
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	Reference 1: Product name: Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release filmcoated tablets (indapamide) Dose: 1.5 mg Strength: 1.5 mg Reference 2:



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАРТИНОВСЬКА М М

13 11 2025

Handwritten signature

	Product name: Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) Dose: 160 mg Strength: 160 mg Method of administration: Oral under fed conditions
15. Concomitant therapy	One subject (1.5%) received acetaminophen (500 mg) for a mild headache (TEAE), considered probably related to the IMP and resolved before study end. Another subject (1.5%) received doxycycline (200 mg) for a severe SAE (elective abortion), deemed unrelated to the IMP and resolved before study end. The subject was withdrawn, and their data excluded from PK and statistical analysis.
16. Efficacy evaluation criteria	Bioequivalence: The 90% CIs of the relative mean whole blood indapamide AUC_t, AUC_{inf}, and C_{max} of the test to reference products should be between 80.00 and 125.00%. The 90% CIs of the relative mean plasma valsartan AUC_t and C_{max} of the test to reference products should be between 80.00 and 125.00%.
17. Safety assessment criteria	Safety: Safety was evaluated by vital signs measurement, clinical laboratory tests (including hematology, urine analysis and serum chemistry), serum pregnancy test (females only), physical examinations and adverse events (AEs) reported by subjects who received a drug treatment. COVID-19 screening questionnaire was completed, and temperature was checked on each study visit.
18. Statistical methods	Analysis of variance (ANOVA) (PROC GLM) was performed on log-transformed plasma valsartan and whole blood indapamide AUC_t, AUC_{inf}, 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}, and C_{max}.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	Non-smoking males and females aged 18–65 with BMI 18.5–30 kg/m², medically healthy per history, ECG, labs, vitals, and physical exam. $QTc \leq 450$ msec (males) or ≤ 470 msec (females), corrected by Bazett's formula. Screening tests for serum hCG (females), urine cotinine, and drugs of abuse were negative.
20. Efficiency results	Bioequivalence Results: The 90% CIs for indapamide (AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}) and valsartan (AUC_t, C_{max}) were within 80.00–125.00%, confirming bioequivalence.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАРТИНОВСЬКА М М

13 11 2025

МОВ



21. Safety results

A total of 36 treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported by 22 subjects (32.4% of subjects dosed). Twenty-three (23) TEAEs in 16 subjects (23.5%) were assessed as drugrelated, with a probable or possible relationship to the IMP. The TEAE with the highest incidence was somnolence (10 events reported by 10 subjects [14.7%]), which all were assessed as possible, probable, and unrelated in relation to IMP. One (1) subject (1.5%) dismissed from the study due to TEAEs (COVID-19). All AEs were mild in severity except for three events for 3 subjects, of which two were assessed as moderate and one was assessed as severe in severity, and all resolved prior to the end of the study except for one subject who was lost to follow up. One (1) serious adverse event (SAE), not related to IMP administration, was reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the subjects or on the integrity of the study results.

22. Conclusions (evaluation)

Bioequivalence Conclusions:

A bioequivalence study was conducted for Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets. The test product was compared to reference formulations containing the individual active ingredients. The study involved healthy adult participants under fed conditions.

Results confirmed that the test and reference products are bioequivalent. Both treatments were well tolerated, with no safety concerns reported.

Applicant (holder of registration certificate)

		(signature)
Janja Recelj	KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo mesto	(Name)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДЕЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М М
13 11 2025



14

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 дослідження № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вальсакор®-ІНДА, таблетки з модифікованим вивільненням, по 80 мг/1,5 мг (Валсартан+індапамід)				
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
3. Виробник	виробництво «in bulk», первинна та вторинна упаковка, контроль та випуск серії: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
4. Проведені дослідження:	☒	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (в ЄС стаття 106 Директиви № 2001/83/ЕС)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове дослідження біоеквівалентності фіксованої комбінації Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням після прийому їжі у порівнянні з Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 160 мг одночасно із Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг після прийому їжі; 22-731 (спонсорський номер дослідження)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	28.06.2022-7.08.2022				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				

ПЕРЕКЛАД ВЕРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДДЕЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.

13 11 2025

М.М. Мартинівська

9. Кількість досліджуваних:	Запланована: 68 учасників. Фактична: 65 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження була оцінка порівняння біодоступності валсартану та індапаміду з досліджуваного продукту (А) порівняно з референтними продуктами (Б) після одноразової дози після прийому їжі здоровим суб'єктам. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості досліджуваної терапії.
11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове випробування біоеквівалентності фіксованої комбінації Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням після прийому їжі у порівнянні з Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 160 мг одночасно із Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг після прийому їжі
12. Основні критерії включення	Популяція дослідження включала некурців, чоловіків і жінок, віком від 18 до 65 років, з індексом маси тіла $\geq 18,5$ до ≤ 30 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі медичної історії, 12 електрокардіограм (ЕКГ), лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, серологія та аналіз сечі), фізикального обстеження, вимірювання життєво важливих параметрів (артеріальний тиск [АТ], частоти пульсу [ЧП], частоти дихання [ЧД] і температури), і QTc ≤ 450 мсек для чоловіків або QTc ≤ 470 мсек для жінок [кореговано за допомогою формули Базетта (QTcB)]. Відповідні суб'єкти мали негативні результати тесту на ХГЛ у сироватці крові (тільки жінки), котиніну в сечі та наркотичних речовин у сечі під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Валсартан/індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням 160 мг/1,5 мг Дозування: 160 мг/1,5 мг Сила дії: 160 мг/1,5 мг Спосіб застосування: перорально після прийому їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛЗ порівняння 1: Назва: Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1, 5 мг (індапамід) Доза: 1,5 мг Сила дії: 1,5 мг ЛЗ порівняння 2: Назва: Діован® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг (валсартан) Доза: 160 мг Сила дії: 160 мг Спосіб застосування: перорально після прийому їжі.
15. Супутня терапія	Один суб'єкт (1,5%) отримав ацетамінофен (500 мг) для лікування легкого головного болю (небажаного явища, що виникло під час лікування (англ. TEAE)), вважалось як імовірно пов'язане із досліджуваним ЛЗ, і закінчилося до кінця дослідження. Інший суб'єкт (1,5%) застосував доксициклін (200 мг) для серйозного ПЯ (SAE) (плановий аборт), яке оцінювалось як не пов'язане з

ПЕРЕВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДПІЛ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025

	досліджуваним ЛЗ та закінчилося до завершення дослідження. Учасник був звільнений з дослідження та дані не були включені до ФК та статистичного аналізу.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: 90% ДІ відносного середнього значення AUC_t, AUC_{inf} і C_{max} індапаміду в цільній крові досліджуваного препарату до референтного повинні бути між 80,00 і 125,00%. 90% ДІ відносного середнього значення AUC_t і C_{max} валсартану в плазмі крові досліджуваного препарату до референтного повинні бути між 80,00 і 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Безпеку оцінювали за допомогою вимірювання життєво важливих показників, клінічних лабораторних аналізів (включаючи гематологічні, аналіз сечі та біохімічний аналіз), аналізу крові на вагітність (лише для жінок), фізичних оглядів та побічних ефектів (ПЕ), про які повідомляли суб'єкти, які отримували медикаментозне лікування. Заповнювалась анкета для скринінгу на COVID-19, а температура перевірялася під час кожного візиту до дослідження.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проодили для логарифмічно трансформованих значень AUC _t , AUC _{inf} та C _{max} валсартану в плазмі крові та індапаміду в цільній крові. На основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних середніх значень для груп лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC _t , AUC _{inf} та C _{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Чоловіки та жінки, які не палять, віком 18–65 років з ІМТ 18,5–30 кг/м², медично здорові згідно з анамнезом, ЕКГ, лабораторними даними, показниками життєво важливих функцій та фізикального огляду. QTc ≤ 450 мс (чоловіки) або ≤ 470 мс (жінки), скоригований за формулою Базетта. Скринінгові тести на ХГЛ у сироватці крові (жінки), котинін у сечі та наркотичні речовини були негативними.
20. Результати ефективності	Результати біоеквівалентності: 90% ДІ для індапаміду (AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}) та валсартану (AUC_t, C_{max}) були в межах 80,00–125,00%, що підтверджує біоеквівалентність.
21. Результати безпеки	Загалом 36 ТЕАЕ були зафіксовані у 22 учасників (32,4 % учасників). Двадцять три (23) ТЕАЕ у 16 учасників (23,5 %) були оцінені як пов'язані із можливо досліджуваним лікарським засобом. ТЕАЕ із найвищою частотою – сонливість (10 випадків у 10 учасників (14,7 %), які були оцінені як можливо та непов'язані із досліджуваним ЛЗ. Один (1) учасник (1,5 %) був звільнений з дослідження через ТЕАЕ (COVID-19). Усі ПЯ були легкими за тяжкістю за винятком трьох учасників, двох з яких оцінили як середньо тяжкості і один тяжким ПЯ. Усі ПЯ закінчилися до кінця дослідження, окрім одного, який був втрачений для подальшого спостереження. Повідомляли про одне (1) серйозне ПЯ (англ SAE) не пов'язане із застосуванням досліджуваного ЛЗ під час проведення даного дослідження. Жодне ПЯ не мало значного впливу на безпеку учасників чи достовірність результатів дослідження.

22. Висновок (заключення)	Висновки біоеквівалентності: Було проведено дослідження біоеквівалентності для Валсартан/індапамід 160 мг/1,5 мг, таблетки з модифікованим вивільненням. Досліджуваний лікарський засіб порівнювали з референтними, що містять окремі активні інгредієнти. У дослідженні брали участь здорові дорослі учасники в умовах після прийому їжі. Результати підтвердили, що досліджуваний та референтний лікарські засоби біоеквівалентні. Обидва препарати добре переносилися, без повідомлень щодо проблем з безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
 МЕНЕДЖЕР ВІДДЕЛУ
 РЕЄСТРАЦІЇ
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
 МАРТИНОВСЬКА М.М.
 13 11 2025



М.М. Мартинівська

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 № 3

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Valsacor®-INDA (Valsartan + Indapamide) 80 mg/1.5 mg modified release tablets			
2. The applicant	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
3. Manufacturer	Processing of non-sterile medicinal product, Quality control testing (Chemical/Physical and microbiological – non-sterility), primary packaging, secondary packaging, batch release: Krka, d.d. Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia			
4. the undertaken study:	☒	yes	☐ no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Fixed combination application accoring to MoH Order from 26.08.2005 № 426 (Article 10b of Directive No 2001/83/EC in EU)			
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	COMPARATIVE, RANDOMISED, MULTIPLE-DOSE, CROSSOVER BIOAVAILABILITY STUDY OF VALSARTAN / INDAPAMIDE MR 160 mg / 1.5 mg FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS UNDER FASTING CONDITIONS; 22-742 (sponsor study code)			
6. Phase of clinical research	Phase I (Bioequivalence study)			
7. Time frame of clinical research	from 6.10.2022 until 7.11.2022			
8. Countries where the clinical research was conducted	Republic of North Macedonia			

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025



9. The number of persons under investigation:	Planned to be dosed : 46 Completed the study: 46
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of indapamide from fixed dose combination of the Test drug (Treatment A) versus Reference drugs (Treatment B) after multiple doses in healthy, non-smoking male and non-pregnant female volunteers under fasting conditions.
11. Clinical research design	COMPARATIVE, RANDOMISED, MULTIPLE-DOSE, CROSSOVER BIOAVAILABILITY STUDY OF VALSARTAN / INDAPAMIDE MR 160 mg / 1.5 mg FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS UNDER FASTING CONDITIONS
12. Main inclusion criteria	Healthy Caucasian male and female volunteers aged 18–55 years with a BMI between 18.5–30 kg/m², who were non-smokers or had not used nicotine/tobacco products in the past 6 months, were eligible. Participants were confirmed to be in good health through medical history, physical exam, ECG, and lab tests, including negative results for HIV, Hepatitis B/C, drugs, alcohol, and cotinine. Female participants were either of non-childbearing potential (surgically sterile or postmenopausal) or agreed to use approved contraception (e.g., abstinence, non-hormonal IUD, condom with spermicide) starting 28 days before the first dose and continuing through 30 days after the last dose. Pregnancy tests were conducted at screening, before each study period, and at study end.
13. Test medicinal product, method of administration, strength	Product name: Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablets Dose: 160 mg/1.5 mg Strength: 160 mg/1.5 mg Method of administration: Oral under fed conditions

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДЛІДУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025



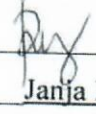
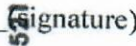
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	Reference 1: Product name: Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release filmcoated tablets (indapamide) Dose: 1.5 mg Strength: 1.5 mg Reference 2: Product name: Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) Dose: 160 mg Strength: 160 mg Method of administration: Oral under fed conditions
15. Concomitant therapy	Concomitant medication was not allowed during the study. Exceptions would have been allowed only if treatment for an acute condition had become medically necessary. In this case, the investigator would have to record the medication administered to the subject's CRF. The investigator would have to decide whether the subject could continue with the study. No concomitant medication was required for treatment of any of these adverse events during the study. After clinical part of the study, subject 32 reported use of prescription drugs and subject 40 admitted use of protein shakes, although during eligibility assessment and check-in procedures they claimed otherwise.
16. Efficacy evaluation criteria	Bioequivalence: AUC_{thau}, C_{max}, C_{thau}, C_{min}, T_{max}, C_{av}, fluct and C_{pd} were determined from individual whole blood concentration / time profiles using a model-independent approach.
17. Safety assessment criteria	Safety: Clinical (including ECG) and laboratory analyses (biochemistry, hematology, urinalysis), vital signs measurement performed at screening, pre-dose measurement of vital signs, monitoring of pre-dose health events, on-study monitoring of adverse events, measurement of blood pressure and heart rate on study, as well as end-of-study clinical laboratory tests (biochemistry, hematology and urinalysis) and vital signs measurements. Urine drug screen, alcohol test and cotinine test were performed before dosing at Check-in (Day -1) of each period. Serum pregnancy tests (for female subjects only) were performed at screening, at Check-in of each period and at the end-of-study.
18. Statistical methods	ANOVA was applied to ln-transformed pharmacokinetic parameters (AUC_{thau}, C_{max}, and C_{thau}) for indapamide to assess bioequivalence. Based on the two one-sided test approach, 90% confidence intervals were calculated for the test-to-reference ratios of least-squares means. Pre-dose concentrations (C_{pd}) were analyzed using repeated measures ANOVA, based on three consecutive values. Bioequivalence was confirmed if the 90% confidence intervals for AUC_{thau}, C_{max}, and C_{thau} fell within the 80.00–125.00% range.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАРТИНОВСЬКА М.М.

13 11 2025

М.М. Мартинівська

	If Cthau did not meet standard criteria but met the 80.00–125.00% range, steady-state was achieved, and within-subject variability exceeded 30%, a scaled-average bioequivalence method was applied. Bioequivalence was then confirmed if the adjusted confidence interval for Cthau met the widened acceptance limits. Descriptive statistics were also performed for all pharmacokinetic parameters.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	Healthy Caucasian adults aged 18–55 years, who were non-smokers or had avoided nicotine for at least 6 months, were eligible. Female participants were either not of childbearing potential or used approved contraception from 28 days before the first dose until 30 days after the last. Pregnancy tests were performed at screening, before each study period, and at study completion.
20. Efficiency results	Bioequivalence Results: The 90% confidence intervals of the Test (Treatment A)/Reference (Treatment B) ratios of LSMeans derived from analyses of the ln-transformed PK parameters AUC_{thau}, C_{max}, and C_{thau} for indapamide in whole blood were within the 80.00-125.00% acceptance range.
21. Safety results	All 46 participants received both the test and reference treatments. Five mild adverse events were reported by four subjects (8.7%), all considered related to the medication and resolved by study end. Treatment A accounted for four events (6.5%), and Treatment B for one event (2.2%). No severe adverse events occurred, and no new safety concerns were identified during the study.
22. Conclusion (evaluation)	Based on these results, Valsartan/Indapamide 160 mg/1.5 mg modified-release tablet (Manufacturer: Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU) as Treatment A and Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release filmcoated tablets (indapamide) (Manufacturer and/or MAH: ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Poland, EU/Servier Pharma d.o.o., Slovenia, EU) co-administered with Diovan® 160 mg film-coated tablets (valsartan) (MAH: Novartis Pharma GmbH, Germany, EU) obtained from EU market as Treatment B are bioequivalent after multiple-dose administration under fasting conditions. Both treatments appear to be safe and well tolerated by all subjects. No serious or severe adverse events related to study medications were observed during the study.
Applicant (holder of registration certificate)	 Janja Recelj  KRKA, Tovarna zdravil, d.d., Novo mesto  _____ (Name)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025



22

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 дослідження № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вальсакор®-ІНДА, таблетки з модифікованим вивільненням, по 80 мг/1,5 мг (Валсартан+індапамід)				
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
3. Виробник	виробництво «in bulk», первинна та вторинна упаковка, контроль та випуск серії: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
4. Проведені дослідження:	☒	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (в ЄС стаття 106 Директиви № 2001/83/ЄС)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне, Рандомізоване, багатодозове перехресне дослідження біодоступності Валсартан/Індапамід 160 мг/1,5 мг, таблетки з модифікованим вивільненням у здорових добровольців натще; 22-742 (спонсорський номер дослідження)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	06.10.2022-7.11.2022				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Північна Македонія				

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М М

13 11 2025



9. Кількість досліджуваних:	Запланована: 46. Фактична: 46.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти швидкість і ступінь абсорбції індапаміду з фіксованої комбінації досліджуваного препарату (Терапія А) порівняно з референтними продуктами (Терапія Б) після декількох доз у здорових некурців чоловіків та невагітним жінкам добровольцям натще.
11. Дизайн клінічного випробування	ПОРІВНЯЛЬНЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, БАГАТОДОЗОВЕ ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ВАЛСАРТАН/ІНДАПАМІД 160 МГ/1,5 МГ, ТАБЛЕТКИ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ НАТЩЕ
12. Основні критерії включення	Здорові білі добровольці чоловічої та жіночої статі віком 18 - 55 років з ІМТ в межах 18,5-30 кг/м ² , некурці або не приймали нікотин/тютюновмісні вироби за останні 6 місяців до скринінгу). Суб'єкти мали хороший стані здоров'я, що визначається медичним оглядом та медичною історією, пройшли повний фізичний огляд, ЕКГ та клінічні лабораторні дослідження, в т.ч негативні тести на ВІЛ, гепатит В і гепатит С, наркотики, алкоголь та котинін. Жінки-учасниці або не мали дітородного потенціалу (хірургічно стерильні або у постменопаузі), або погодилися використовувати схвалену контрацепцію (наприклад, утримання, негормональний ВМС, презерватив зі сперміцидом), починаючи за 28 днів до першої дози та протягом 30 днів після останньої дози. Тести на вагітність проводилися під час скринінгу, перед кожним періодом дослідження та в кінці дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Валсартан/Індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням 160 мг/1,5 мг Дозування: 160 мг/1,5 мг Сила дії: 160 мг/1,5 мг Спосіб застосування: перорально натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛЗ порівняння 1: Назва: Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1, 5 мг (індапамід) Доза: 1,5 мг Сила дії: 1,5 мг ЛЗ порівняння 2: Назва: Діован® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 160 мг (валсартан) Доза: 160 мг Сила дії: 160 мг Спосіб застосування: перорально натще.
15. Супутня терапія	Супутній прийом ліків під час дослідження не допускався. Винятки було б дозволено лише за умови необхідності лікування гострого стану з медичної точки зору. У цьому випадку дослідник мав би записати введені ліки в індивідуальну форму суб'єкта (CRF). Дослідник мав би вирішити, чи може даний суб'єкт продовжувати участь у дослідженні.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ЧЕНЕ ДАНІЙ СУБ'ЄКТ
РЕЕСТРАЦІЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025

	Не було потрібно супутнього лікування для побічних явищ під час дослідження. Після клінічної частини дослідження суб'єкт 32 повідомив про використання рецепту на ліки і суб'єкт 40 визнав вживання протеїнових коктейлів, хоча під час процедури оцінки відповідності та реєстрації вони стверджували інакше.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: AUC_{thau}, C_{max}, C_{thau}, C_{min}, T_{max}, C_{av}, fluct та C_{pd} були визначені у кожного у цільній крові/ часові профілі з використанням модельного незалежного підходу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Клінічні (включаючи ЕКГ) та лабораторні аналізи (біохімія, гематологія, аналіз сечі), вимірювання життєво важливих параметрів проводиться на скринінгу, вимірювання життєво важливих параметрів перед введенням дози, моніторинг подій щодо здоров'я перед введенням дози, моніторинг побічних ефектів під час дослідження, вимірювання артеріального тиску і частоту серцевих скорочень під час дослідження, а також клінічні дані наприкінці дослідження лабораторних досліджень (біохімія, гематологія та аналіз сечі) та вимірювання життєвих параметрів. Проведення аналізу сечі на наркотики, тест на алкоголь і котинін перед введенням дози під час реєстрації (день -1) кожного періоду. Сироваткові тести на вагітність (лише для жінок) проводили на скринінгу під час реєстрації кожного періоду та наприкінці дослідження.
18. Статистичні методи	Для оцінки біоеквівалентності до фармакокінетичних параметрів, трансформованих за допомогою $\ln$ (AUC_{thau}, C_{max} та C_{thau}), індапаміду було застосовано дисперсійний аналіз (ANOVA). На основі методу двостороннього тестування було розраховано 90% довірчі інтервали для співвідношень випробувальний засіб та препарат порівняння для методу найменших квадратів. Концентрації перед введенням дози (C_{pd}) аналізували за допомогою повторних вимірювань ANOVA на основі трьох послідовних значень. Біоеквівалентність підтверджували, якщо 90% довірчі інтервали для AUC_{thau}, C_{max} та C_{thau} знаходилися в діапазоні 80,00–125,00%. Якщо C_{thau} не відповідав стандартним критеріям, але відповідав діапазону 80,00–125,00%, був досягнутий стаціонарний стан, а внутрішньосуб'єктна варіабельність перевищувала 30%, застосовувався метод масштабованої середньої біоеквівалентності. Потім біоеквівалентність підтверджували, якщо скоригований довірчий інтервал для C_{thau} відповідав розширеним межах прийнятності. Для всіх фармакокінетичних параметрів також проводили описову статистику.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Учасники здорові дорослі білі віком 18–55 років, які не палять або уникали нікотину протягом щонайменше 6 місяців Учасниці жіночої статі або не мали дітородного потенціалу, або використовували затверджені контрацептиви за 28 днів до першої дози до 30 днів після останньої. Тести на вагітність проводилися під час скринінгу, перед кожним періодом дослідження та після завершення дослідження.

ПЕРЕКЛАД ВІД
МЕНЕДЖЕР ВІД ДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
12.11.2025

20. Результати ефективності	Результати біоеквівалентності: 90% ДІ досліджуваного препарату (терапія А)/референтного лз (терапія Б) відношення середьоквадратичного значення отриманого з аналізу логарифмічно трансформованих ФК параметрів AUC _{thau} , C _{max} , та C _{thau} для індапаміду в цільній крові був в межах критерію прийнятності 80,00 - 125,00%.
21. Результати безпеки	Усі 46 учасників отримали досліджуваний та референтний препарати. 5 легких ПЯ були зафіксовані у 4 (8,7%) із 46 учасників, всі ПЯ були визнані пов'язаними з прийомом препарату я та були повністю вирішені до кінця дослідження. Терапія А стала причиною чотирьох подій (6,5%), а Б – однієї події (2,2%). Жодних серйозних побічних ефектів не виникло, і жодних нових проблем безпеки під час дослідження не було виявлено.
22. Висновок (заключення)	Грунтуючись на даних результатах Валсартан/Індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням по 160 мг/1,5 мг (виробник КРКА, д.д., Ново место, Словенія, ЄС) як терапія А та Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг (індапамід) (Виробник та/або власник РП: ТОВ «Анфарм» Фармацевтична компанія., Польща, ЄС/Серв'є д.о.о., Словенія, ЄС) одночасно із Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 160 мг (валсартан) (власник РП: Новартіс Фарма ГмБХ, Німеччина) отримані з ЄС ринку як терапія Б є біоеквівалентними після багатодозового застосування натще. Обидва методи демонструють як безпечні та добре переносяться всіма учасниками. Не спостерігалось жодного серйозного чи тяжкого ПЯ пов'язаного із досліджуваними засобами під час дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____(підпис) Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025



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 № 4

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Valsacor®-INDA (Valsartan + Indapamide) 80 mg/1.5 mg modified release tablets				
2. The applicant	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia Processing of non-sterile medicinal product, Quality control testing (Chemical/Physical and microbiological – non-sterility), primary packaging, secondary packaging, batch release: Krka, d.d. Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia				
3. Manufacturer					
4. the undertaken study:	☒	yes	☐	no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Fixed combination application according to MoH Order from 26.08.2005 № 426 (Article 10b of Directive No 2001/83/EC in EU)				
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	A Single-Dose, Bioequivalence Study of Valsartan/ Indapamide 80 mg/1.5 mg Modified-Release Tablets versus Diovan® 80 mg Film-Coated Tablets Co-Administered with Tertensif® SR 1.5 mg Prolonged-Release Film-Coated Tablets under Fasting Conditions; sponsor study: 23-757				
6. Phase of clinical research	Phase I (Bioequivalence study)				
7. Time frame of clinical research	From June 27, 2023 till August 09, 2023				
8. Countries where the clinical research was conducted	Canada				
9. The number of persons under investigation:	Planned: 68 subjects. Completed the study: 67 subjects				



10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The primary objective of this study was to evaluate the bioequivalence of valsartan and indapamide from the Test Product (Treatment A) versus the Reference Products (Treatment B) after a single dose in healthy subjects under fasting conditions. The secondary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of the study treatments.
11. Clinical research design	A Single-Dose, Bioequivalence Study of Valsartan/Indapamide 80 mg/1.5 mg Modified-Release Tablets versus Diovan® 80 mg Film-Coated Tablets Co-Administered with Tertensif® SR 1.5 mg Prolonged-Release Film-Coated Tablets under Fasting Conditions
12. Main inclusion criteria	The study population included non-smoking, male and female subjects, 18 to 65 years of age, who were deemed healthy based upon a medical history. At screening, eligible subjects had negative test results for urine cotinine, and urine drugs of abuse and female subjects were not pregnant.
13. Test medicinal product, method of administration, strength	Valsartan/Indapamide 80 mg/1.5 mg modified-release tablets Dose: 1×80 mg valsartan/1.5 mg indapamide Mode of Administration: Oral under fasting conditions
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	Reference product 1: Tertensif® SR 1.5 mg prolonged-release film-coated tablets (indapamide) Batch No.: 350304 Dose: 1×1.5 mg indapamide Mode of Administration: Oral under fasting conditions Reference product 2: Diovan® 80 mg film-coated tablets (valsartan) Dose: 1×80 mg valsartan Mode of Administration: Oral under fasting conditions

ОБЛДНО-З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025



15. Concomitant therapy	No concomitant drug-therapy was administered during the conduct of the study. Concomitant non-drug therapy (NDT) was used to treat 4 AEs (PT: catheter site related reaction and headache) affecting 4 subjects (5.9%). NDT use of green tea essential oil to treat a catheter site reaction was recorded as a protocol deviation. One subject (Subject 27; 1.5%) had one health event (PT: catheter site related reaction) treated with NDT.
16. Efficacy evaluation criteria	The 90% CIs of the relative mean whole blood indapamide AUC_t, AUC_{inf}, and C_{max} of the Test to Reference Products should be between 80.00 and 125.00%. The 90% CIs of the relative mean plasma valsartan AUC_t and C_{max} of the Test to Reference Products should be between 80.00 and 125.00%. The AUC_{inf} ratio and 90% CI are provided as supportive information for valsartan only.
17. Safety assessment criteria	Safety monitoring: Temperature: daily during confinement • Vital signs: pre-dose and 3, 5.5, 8.5, and 23 hours postdose • Health monitoring: throughout the study • Adverse events: monitored throughout the study • Investigator monitoring: prior to drug administration and until 4 hours after the last subject is dosed and on-call throughout the study
18. Statistical methods	ANOVA was performed on log-transformed AUC_t, AUC_{inf}, and C_{max} for plasma valsartan and whole blood indapamide. Geometric mean ratios and 90% confidence intervals were calculated to compare treatments.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	The study included healthy, non-smoking male and female subjects aged 18–65 years. At screening, all subjects tested negative for drugs, cotinine, and—if female—not pregnant.
20. Efficiency results	AUC_t and C_{max} of the Test to Reference Products were between 80.00 and 125.00%.
21. Safety results	Only cough and rash, were reported as common (defined as incidence of over 3 cases per 100 person-years)
22. Conclusion (evaluation)	The 90% confidence intervals for plasma valsartan AUC_t and C_{max} were within the 80.00–125.00% range, confirming bioequivalence between the test and reference products.



After a single oral dose under fasting conditions, the test product showed comparable absorption to the reference combination. Both treatments were safe and well tolerated, with no new safety concerns identified during the study.

Applicant (holder of registration certificate)

JANJA RECELJ

(signature)

(Name)



KRKA,
tovarno zdravilo, d.d.,
Novo mesto

2521

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАРТИНОВСЬКА М.М.

13 11 2025



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 дослідження № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вальсакор®-ІНДА, таблетки з модифікованим вивільненням, по 80 мг/1,5 мг (Валсартан+індапамід)				
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
3. Виробник	виробництво «in bulk», первинна та вторинна упаковка, контроль та випуск серії: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія				
4. Проведені дослідження:	☒	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (в ЄС стаття 106 Директиви № 2001/83/ЄС)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове дослідження біоеквівалентності фіксованої комбінації Валсартан/Індапамід 80 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням натще у порівнянні з Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 80 мг одночасно із Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг; 23-757 (спонсорський номер дослідження)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	27.06.2023-9.08.2023				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДДЕЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ ІСТОРІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.
13 11 2025

Київ • Україна
КРКА УКРАЇНА
Господарство
Історія документів
М.М.

9. Кількість досліджуваних:	Запланована: 68 Фактична: 67
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього основного випробування було оцінити біоеквівалентність валсартану та індапаміду у досліджуваному продукті (А) у порівнянні з референтними лікарськими засобами (Б) після одноразової дози здоровим добровольцям натще. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості досліджуваної терапії.
11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове випробування біоеквівалентності Валсартан/Індапамід 80 мг/1,5 мг у формі таблеток з модифікованим вивільненням у порівнянні з Діован®, таблетки вкриті плівковою оболонкою 80 мг одночасно із Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1,5 мг натще
12. Основні критерії включення	Популяція дослідження включала некурців, чоловіків і жінок, віком від 18 до 65 років, з індексом маси тіла $\geq 18,5$ до ≤ 30 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі медичної хвороби. Під час скринінгу у учасників, які відповідали критеріям, були негативні результати аналізів сечі на котинін та наркотичні речовини, а жінки-учасниці не були вагітні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Валсартан/Індапамід, таблетки з модифікованим вивільненням 80 мг/1,5 мг Дозування: 1х 80 мг/1,5 мг Спосіб застосування: перорально натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛЗ порівняння 1: Тертенсіф® SR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 1, 5 мг (індапамід) Серія: 350304 Доза: 1х 1,5 мг Спосіб застосування: перорально натще. ЛЗ порівняння 2: Діован® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг (валсартан) Доза: 1х80 мг Спосіб застосування: перорально натще.
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження супутня медикаментозна терапія не застосовувалася. Супутня немедикаментозна терапія (НДТ) була використана для лікування 4 побічних ефектів (реакція, пов'язана з місцем встановлення катетера та головний біль), що вразили 4 учасників (5,9%). Використання ефірної олії зеленого чаю під час НДТ для лікування реакції в місці встановлення катетера було зареєстровано як відхилення від протоколу. У одного учасника (Суб'єкт 27; 1,5%) спостерігалася одна подія зі здоров'ям (реакція, пов'язана з місцем встановлення катетера), яку лікували за допомогою НДТ.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДПІД
РЕЕСТРАЦІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.

13 11 2025



16. Критерії оцінки ефективності	90% ДІ відносного середнього значення AUC_t, AUC_{inf} та C_{max} індапаміду в цільній крові досліджуваного та препарату порівняння повинні бути в межах 80,00 та 125,00%. 90% ДІ відносного середнього значення AUC_t та C_{max} валсартану в плазмі крові досліджуваного та препарату порівняння повинні бути в межах 80,00 та 125,00%. Співвідношення AUC_{inf} та 90% ДІ наведено як додаткову інформацію лише для валсартану.
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг безпеки: Температура: щодня під час карантину • Життєво важливі показники: до введення дози та через 3, 5,5, 8,5 та 23 години після введення дози • Моніторинг здоров'я: протягом усього дослідження • Побічні ефекти: моніторинг протягом усього дослідження • Моніторинг дослідника: до введення препарату та протягом 4 годин після введення дози останньому учаснику та чергування протягом усього дослідження
18. Статистичні методи	ANOVA застосовувався для логарифмічно перетворених AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} для валсартану в плазмі крові та індапаміду в цільній крові. Відношення середніх геометричних та 90 % ДІ розраховувалися для порівняння терапій.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Випробування включало здорових чоловіків та жінок, які не палять віком 18-65 років. Під час скринінгу всі учасники мали негативний результат на наркотики, котинін та, якщо вони були жіночої статі, не були вагітними.
20. Результати ефективності	AUC _t і C _{max} досліджуваного та референтного препаратів були між 80,00 та 125,00 %
21. Результати безпеки	Лише про кашель та висип повідомляли як часто (визначено як захворюваність понад 3 рази на 100 людино-роки)
22. Висновок (заклучення)	90% ДІ відносного середнього значення AUC_t і C_{max} валсартану в плазмі крові досліджуваного препарату до референтного був між 80,00 і 125,00%, що підтверджує біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратами. Після одноразового перорального прийому натщесерце, досліджуваний препарат продемонстрував порівнянну абсорбцію з референтною комбінацією. Обидва методи лікування були безпечними та добре переносилися, без виявлення нових проблем безпеки під час дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Яня Рецель (Janja Recelj) (ім'я та прізвище)

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
МАРТИНОВСЬКА М.М.

13 11 2025

