

25. 10. 21

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Атера А (Телмісартан+Амлодипін), таблетки 40/5 мг, 40/10 мг, 80/5 мг, по 80/10 мг
2. Заявник	Фармацевтичний завод "Польфарма" С.А.
3. Виробник	Фармацевтичний завод "Польфарма" С.А.
4. Проведені випробування:	<input checked="" type="checkbox"/> Так __ Ні      Якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, з однією дозою, з чотирма періодами, двостороннє перехресне, з маскуванням лабораторних даних, дослідження біоеквівалентності для порівняння препарату Телмісартан/амлодипін, таблетки по 80/10 мг, із препаратом Twynsta® 80 мг/10 мг, таблетки, у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натще. Код: 655/17.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 28 вересня - 02 жовтня 2017 року, введення ДЛЗ 29 вересня 2017 року. Період 2: 16 жовтня - 20 жовтня 2017 року, введення ДЛЗ 17 жовтня 2017 року. Період 3: 03 листопада - 07 листопада 2017 року, введення ДЛЗ 04 листопада 2017 року. Період 4: 21 листопада - 25 листопада 2017 року, введення ДЛЗ 22 листопада 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	42 розпочали, 38 завершили (вибули № 05, № 17, № 23 і № 30)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність досліджуваного та еталонного препарату у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, з однією дозою, з чотирма періодами, двостороннє перехресне, з маскуванням лабораторних даних, порівняльне дослідження біоеквівалентності у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натще.
12. Основні критерії включення	1) Здорові чоловіки та невагітні жінки, які не годують груддю, віком 18-55 років включно (станом на дату надання інформованої згоди). Європеїдна раса. 2) Суб'єкти, які не палять або палили в минулому (припинили паління мін. за 6 місяців до прийому першої дози). 3) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> включно (на дату скринінгу) та вага $\geq$ 55 кг (на дату скринінгу).

	<p>4) Суб'єкт доступний протягом усього дослідження та надав письмову інформовану згоду.</p> <p>5) Фізичний огляд без суттєвих відхилень на день скринінгу.</p> <p>6) Основні показники життєдіяльності та ЕКГ без значних відхилень на день скринінгу.</p> <p>7) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінені як незначущі лікарем-дослідником.</p> <p>8) Згода на застосування протизаплідних заходів протягом усього дослідження надана як жінками, так і чоловіками.</p> <p>9) Громадянство Чехії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти отримували препарат Телмісартан/амлодипін, таблетки по 80/10 мг ("Польфарма" С.А.) перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти отримували препарат Twynsta, таблетки по 80/10 мг (країна походження - Німеччина) перорально.
15. Супутня терапія	Згідно з Протоколом дослідження, жодні лікарські засоби, що відпускаються за рецептом, не дозволялися за 4 тижні до прийому першої дози, а будь-які безрецептурні препарати, вітаміни або рослинні препарати та харчові добавки не дозволялися за 14 днів до прийому першої дози. Ці обмеження застосовувались протягом усього дослідження (до завершення заключного обстеження). Гормональні контрацептиви або їх замітники дозволялись, якщо їх приймали без значних змін дози принаймні за 3 місяці до прийому першої дози та без змін під час дослідження. Якщо добровольцю потрібно було приймати супутні ліки під час дослідження, він мав звернутися до головного Клінічного дослідника. Якщо під час дослідження потрібно було приймати інший препарат, крім досліджуваного, Клінічний дослідник вирішував, чи продовжувати або припинити застосування ДЛЗ, виходячи з часу введення, фармакологічних та фармакокінетичних властивостей препарату.
16. Критерії оцінки ефективності	Метою дослідження було порівняти швидкість та ступінь поглинання досліджуваного та референтного препаратів у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натще, а також оцінити біоеквівалентність цих препаратів на основі 90% довірчого інтервалу ln-трансформованої AUC(0-72 год) та Cmax амлодипіну разом з ln-трансформованою AUC (0-ч) та Cmax телмісартану в якості основних параметрів. Використовували інтервал прийнятності біоеквівалентності для співвідношення ДЛЗ/Еталон 80,00% - 125,00%
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку визначали шляхом оцінки небажаних явищ, стандартних лабораторних аналізів та життєвих показників.
18. Статистичні методи	AUC(0-72 год) та Cmax амлодипіну разом з AUC(0-ч) та Cmax телмісартану використовували в якості первинних фармакокінетичних параметрів.

Були проведені дисперсійні аналізи щодо наступних фармакокінетичних параметрів:  
 для амлодипіну: AUC (0-72 год), C<sub>max</sub> (відповідно до усіченого дизайну);  
 для телмісартану: AUC(0-∞), AUC(0-ч), C<sub>max</sub>.  
 Аналіз моделі дисперсії включав послідовність фіксованих ефектів, суб'єкта, включеного у послідовність, період та схему лікування (тобто лікарський засіб) в якості джерел дисперсії. Значущість ефекту послідовності перевіряли з використанням суб'єкта, включеного в послідовність, в якості параметру помилки. Використовували 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав обчислення середніх значень найменших квадратів (LSM), оцінок, отриманих для скоригованих різниць між схемами лікування, та стандартної похибки, пов'язаної з цими різницями. Вищезазначені статистичні аналізи проводились з використанням процедури Загальної лінійної моделі SAS®. Крім того, проводили непараметричний тест Вілкоксона та медіанні критерії ефекту лікування для t<sub>max</sub>.  
 Біоеквівалентність досліджуваного та еталонного препарату оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для співвідношення ДЛЗ/Еталон LSM на основі ln-трансформованої AUC (0-72 год) та C<sub>max</sub> для амлодипіну (відповідно до усіченого дизайну) разом з AUC (0-ч) і C<sub>max</sub> телмісартану в якості первинних параметрів. Відповідно до Протоколу дослідження застосовували стандартний діапазон прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.  
 Оскільки мінливість C<sub>max</sub> телмісартану в еталонному препараті в межах суб'єкта перевищувала 30%, критерії прийнятності можна було розширювати відповідно до Керівних принципів з дослідження біоеквівалентності (10), однак у цьому дослідженні такої необхідності не було

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Всі суб'єкти	Вік, р	Вага	Зріст, см	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
N	42	42	42	42
Серед.	37.4	77.6	175.7	25.1
Ст. відх.	9.5	12.7	9.9	3.0
Медіана	36.0	74.3	177.5	25.3
Мін.	22	55.8	152	18.9
Макс.	54	111.0	193	29.8

Жінки	Вік, р	Вага	Зріст, см	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
N	16	16	16	16
Серед.	35.6	69.4	166.3	25.2
Ст. відх.	8.4	7.4	7.1	3.1
Медіана	34.5	70.8	166.5	25.0
Мін.	22	55.8	152	18.9
Макс.	50	84.0	183	29.8

Чоловіки	Вік, р	Вага	Зріст, см	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
N	26	26	26	26
Серед.	38.5	82.6	181.5	25.1
Ст. відх.	10.1	12.8	6.3	3.0
Медіана	37.0	82.5	181.0	25.3
Мін.	22	63.2	167	19.1
Макс.	54	111.0	193	29.8

20. Результати ефективності

Зведена таблиця порівняльних даних біодоступності									
Параметр	Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів				Співвідношення ДЛЗ/Еталон, %	90% довірчі межі (%)		БЕ	CV <sub>вмс</sub>
	N	ДЛЗ	N	Ет.		Верхня	Нижня		
Амлодипін: ДЛЗ/Еталон									
AUC (0-72 год), нг*год/мл	23	191.347	23	206.53	93.50	89.13	98.08	ТАК	9.45
Сmax, нг/мл	23	5.027	23	5.627	99.34	82.58	96.65	ТАК	15.58
Телмісартан: ДЛЗ/Еталон									
AUC (0-72 ч), нг*год/мл	78	1112.0	78	1105.5	100.59	94.94	106.58	ТАК	22.03
Сmax, нг/мл	78	206.3	78	227.2	90.79	81.79	100.79	ТАК	40.87

21. Результати безпеки

У семи (7) суб'єктів (№ 37, № 20, № 30, № 02, № 01, № 17, № 05) виникло загалом три (3) легкі та сім (7) помірних небажаних явищ (НЯ) впродовж дослідження. Всього було два (2) помірних НЯ, що вважались пов'язаними з пероральним введенням одноразової дози препарату Телмісартан/амлодипін, таблетки по 80/10 мг (ДЛЗ). Три (3) легкі та три (3) помірні НЯ вважались пов'язаними з пероральним введенням одноразової дози препарату Twynsta®, таблетки по 80/10 мг (R). Жодних серйозних небажаних явищ (СНЯ) не було.

22. Висновок (заключення)

Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та еталонного препарату використовували фармакокінетичні параметри AUC (0-72 год) і Сmax амлодипіну та AUC (0-ч) і Сmax телмісартану. Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали для співвідношення ДЛЗ/Еталон середніх геометричних значень найменших квадратів для AUC (0-72 год) і Сmax амлодипіну та AUC (0-ч) і Сmax телмісартану знаходились у межах стандартного діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Діапазон прийнятності для Сmax телмісартану міг бути розширений до діапазону від 74,18% до 134,81% через мінливість в межах суб'єкта еталонного препарату продукту понад 30%, однак у цьому дослідженні такої необхідності не було.

Це дослідження продемонструвало біоеквівалентність між Досліджуваним препаратом (Телмісартан/амлодипін, таблетки по 80/10 мг, Фармацевтичний завод "Польфарма" С.А.) та Еталонним препаратом (Twynsta®, таблетки по 80/10 мг, «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина).

Заявник

(Власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(повне ім'я)

Гончарова Зорана  
відділу ЮВ "Польфарма ЮА"



(Штамп)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>Атера А (Телмісартан+Амлодипін), таблетки по 40 мг/5 мг або 40 мг/10 мг або 80 мг/5 мг або 80 мг/10 мг, по 14 таблеток у блістері, виробник Фармацевтичний завод "Польфарма" С.А., Польща</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні.  Атера А - це генерична версія оригінального продукту: Твунста, тому жодного доклінічного дослідження для цього продукту не проводилось. Доклінічний огляд (модуль 2.4) підготовлений на основі опублікованої наукової літератури.
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 вводиться 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	-

Представник власника /  
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

*Керівник регіонального  
виробничого  
ТОВ «Молвафарм»*



*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten initials]*