


### Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ЕЗАНТАЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10; 20 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
Для генеричних лікарських засобів не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних доклінічних досліджень.					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-				
2) всмоктування	-				
3) розподіл	-				
4) метаболізм	-				
5) виведення	-				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-				
7) інші фармакокінетичні дослідження	-				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	-				
2) токсичність у разі повторних введень	-				
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-				

<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський  (підпис)



### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ЕЗАНТАЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10; 20 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «ЕЗАНТАЛ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ЗАНІДП®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія) за участю здорових добровольців Код дослідження: LERC-TBE Версія протоколу 2.0 від 09.12.2019				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 18.02.2020 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 02.04.2020				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 40 здорових добровольців фактична: рандомізовано 40 здорових добровольців				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препаратів «ЕЗАНТАЛ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ЗАНІДП®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при прийомі натще здоровими добровольцями				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, повне повторне, перехресне з двома послідовностями, чотирма періодами, порівняльне дослідження біоеквівалентності за участю здорових добровольців				
12. Основні критерії включення	- Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь в				

	<p>дослідженні і готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Стать: чоловіча, жіноча.</li> <li>- Вік: від 18 до 50 років включно.</li> <li>- Індекс маси тіла (ІМТ): <math>\geq 18.5 \text{ кг/м}^2</math> та <math>\leq 30 \text{ кг/м}^2</math>.</li> <li>- Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного та 70 мм рт. ст. діастолічного.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«ЕЗАНТАЛ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна); серія CL0109В.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«ЗАНІДП®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія); серія ZE8L82.
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності застосовано метод, заснований на обчисленні 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів $C_{\max}$ , $AUC_{(0-t)}$ досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{\max}$ , $AUC_{(0-t)}$ досліджуваних препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00-125.00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯЛП.
18. Статистичні методи	<p>Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.3 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На основі кількісного визначення S-лерканідипіну і R-лерканідипіну в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: <math>C_{\max}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>AUC_{(0-t)}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>T_{1/2}</math>.</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів наведені показники описової статистики: кількість вимірювань (n), середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), мінімальне значення (Min), максимальне значення (Max) і медіана (Median).</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{(0-t)}</math> виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Розраховано коефіцієнти міжсуб'єктної та внутрішньосуб'єктної варіацій для зазначених параметрів.</p> <p>Для логарифмічно перетвореного параметру <math>C_{\max}</math> референтного препарату також виконано багатофакторний дисперсійний аналіз. За результатами даного дисперсійного аналізу оцінено внутрішньосуб'єктну варіацію фармакокінетичного параметру <math>C_{\max}</math> референтного препарату.</p>

	Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В дослідженні прийняли участь 26 чоловіків та 14 жінок. Середній вік всіх добровольців – 29.83 ( $\pm 11.21$ ) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 155 см до 192 см, в середньому 173.08 ( $\pm 9.82$ ) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні (від 52.20 до 97.45 кг, в середньому 73.86 ( $\pm 11.89$ )). Індекс маси тіла (в середньому 24.6 ( $\pm 3.4$ ) кг/м <sup>2</sup> ) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ( $\geq 18.5$ кг/м <sup>2</sup> та $\leq 30$ кг/м <sup>2</sup> ).
20. Результати ефективності	Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{max}$ і $AUC_{(0-t)}$ знаходяться в межах 80.00-125.00%.
21. Результати безпеки	В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯЛР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпеку досліджуваних препаратів оцінено як добру.
22. Висновок (заключення)	Дослідження з біоеквівалентності лікарських препаратів «ЕЗАНТАЛ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ЗАНІДІП®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія), проведено в повній відповідності до Протоколу дослідження. Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{max}$ і $AUC_{(0-t)}$ знаходяться в межах 80.00-125.00%, що свідчить про те, що лікарські препарати «ЕЗАНТАЛ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ЗАНІДІП®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія), біоеквівалентні.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський

