Проект 2

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Баратон®, таблетки, по 5 мг, 10 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження ні ✓так 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	ARL-BE-322-RAMI-2019 (Version-01) Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Баратон®, таблетки, по 10 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та препарату Tritace®, tablets 10 mg виробництва Sanofi S.p.A, Italy у 52 здорових добровольців чоловічої статі, натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період-I: 07.08.2019 – 11.08.2019 Період-II: 28.08.2019 – 01.09.2019 Біоаналітична фаза: 09.01.2020 – 23.01.2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	52
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності генеричного лікарського засобу Баратон® 10 мг таблетки (що містить раміприл 10 мг) Kusum Pharm LLC, Україна та референтного лікарського засобу Tritace®, tablets 10 mg (що містить раміприл 10 мг) Sanofi S.P.A., Italy при одноразовому пероральному прийомі у 52 здорових добровольців чоловічої статі, натще. Оцінка безпеки та переносимості раміприлу при одноразовому пероральному застосуванні натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної

<table>
<tr><td></td><td>пероральної дози на дорослих здорових добровольцях чоловічої статі, натще</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>1. Суб'єкти, які прочитали, зрозуміли та підписали інформовану згоду.
2. Здорові добровольці чоловічої статі у віці 18-45 років (обидва включно).
3. Суб'єкти, які мають індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5-30 кг/м^2 (обидва включно) і вагу не менше 50 кг.
4. Суб'єкт з нормальним станом здоров'я, визначеним анамнезом та підтвердженим фізичним обстеженням, ЕКГ та лабораторними дослідженнями, проведеними протягом 28 днів до початку дослідження.
5. Суб'єкт, які мали результати рентгенівських досліджень грудної клітки в межах норми або які вважалися лікарем/головним дослідником без клінічно значимих відхилень від норми.
6. Суб'єкти, скринінгові лабораторні показники яких були в межах норми або вважалися лікарем/головним дослідником без клінічно значимих відхилень від норми.</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Баратон®, таблетки, по 5 мг, 10 мг, ТОВ «КУСУМ ФАРМ»</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Tritace®, tablets 10 mg</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Дозволено застосування лікарських засобів при виникненні будь-яких побічних явищ, пов’язаних з досліджуваним лікарським засобом</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Визначення фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-24} для раміприлу та C_{max} і AUC_{0-72} для раміприлату. C_{max} і AUC_{0-24} для раміприлу також вважалися детермінантами біоеквівалентності.</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Реєстрація побічних реакцій/явищ, результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Проводили статистичний аналіз раміприлу та його метаболіту, раміприлату з використанням версії 8.2 Phoenix WinNonlin, а аналіз кількісно визначали за допомогою перевірених хроматографічних процедур, розроблених та перевірених на LC/MS/MS.</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Здорові добровольці чоловічої статі, віком від 18 до 45 років.</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td><table><tr><td colspan="3">Раміприл</td></tr><tr><td>Параметр</td><td>Тестовий</td><td>Референтний</td></tr><tr><td>C_{max}, нг/мл</td><td>48.70 ± 32.18</td><td>50.58 ± 22.64</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>$AUC_{(0-24)}$, г*нг/мл</td><td>27.77 ± 15.52</td><td>27.88 ± 12.03</td></tr>
<tr><td colspan="3">Раміприлат</td></tr>
<tr><td>C_{max}, нг/мл</td><td>27.86 ± 22.24</td><td>28.36 ± 22.09</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-72)}$, г*нг/мл</td><td>271.54 ±114.30</td><td>278.99 ± 111.57</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>За даними клінічного дослідження тестовий та референтний лікарські засоби характеризуються подібним профілем безпеки.</td></tr>
<tr><td>22. Висновок (заключення)</td><td>ДІ 90% для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-24} знаходиться в межах допустимого діапазону (80,00-125,00%) біоеквівалентності для раміприлу. На підставі результатів був зроблений висновок, що лікарський засіб Баратон® 10 мг таблетки (що містить раміприл 10 мг) Kusum Pharm LLC, Україна є біоеквівалентним до референтного лікарського засобу Tritace®, tablets 10 mg (що містить раміприл 10 мг) Sanofi S.P.A., Italy у здорових дорослих добровольців чоловічої статі, натще.</td></tr>
</table>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Раджив Гупта (11.15.)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Баратон®, таблетки, по 5 мг, 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження ✓ні ☐так якщо ні, обґрунтувати При розробці якісного та кількісного складу для лікарського засобу Баратон®, таблетки, по 5 мг, 10 мг в якості референтного препарату було обрано Tritace®, tablets 5 mg, 10 mg (Sanofi S.p.A, Italy). Фармацевтична компанія Hoechst AG запатентувала раміприл у 1981 році, який був схвалений для медичного застосування в 1989 році в країнах Європи. У 2004 році фармацевтична компанія Hoechst AG увійшла до складу компанії Sanofi-Aventis. У відкритому, збалансованому, рандомізованому, з двома схемами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресному дослідженні біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Баратон®, таблетки, по 10 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та препарату Tritace®, tablets 10 mg виробництва Sanofi S.p.A, Italy у 52 здорових добровольців чоловічої статі, натще було доведено еквівалентність біофармацевтичної якості генеричного лікарського засобу Баратон®, таблетки, по 10 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та референтного лікарського засобу Tritace®, tablets 10 mg виробництва Sanofi S.p.A, Italy, що дозволяє екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб. Тому доклінічні дослідження для лікарського засобу Баратон®, таблетки, по 10 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна не проводилися.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно
3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно

3) розподіл	не застосовно
4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	не застосовно
3) генотоксичність:	не застосовно
in vitro	не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не застосовно
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовно
додаткові дослідження	не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовно
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не застосовно
ембріотоксичність	не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена	не застосовно

дія	
6) місцева переносимість	не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	не застосовно
імунотоксичність	не застосовно
дослідження механізм дії	не застосовно
лікарська залежність	не застосовно
токсичність метаболітів	не застосовно
токсичність домішок	не застосовно
інше	не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не застосовно

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Раджив Гупта* (П.І.Б.)