

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):	Рамітон А
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 зі змінами, чинна редакція) та керівництва з доклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) додаткові доклінічні дослідження не вимагаються, оскільки лікарський засіб фіксованої комбінації Рамітон А містить діючі речовини (а саме дві добре відомі діючі речовини — раміприл і амлодипін) з того ж фармакологічного класу, що й інші лікарські засоби у добре вивчених комбінаціях, і для цих діючих речовин накопичено значний досвід медичного застосування, а яких-небудь фармакокінетичних взаємодій не ідентифіковано.
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: 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	—

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Директор медичного департаменту



О.П. Торгун

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рамітон А
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща/ Adamed Pharma S.A., Poland
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	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності з введенням однієї дози в кожному з двох періодів, в якому порівнюється лікарський засіб Раміприл/Амлодипін, капсули тверді, 10 мг/10 мг (Adamed Sp. z o.o.) з лікарським засобом Norvasc, таблетки, 10 мг (Pfizer Europe MA EEIG) і лікарським засобом Tritace® 10, таблетки, 10 мг (SanofiAventis Deutschland GmbH) у здорових добровольців за прийому натщесерце. Номер протоколу: AML-RAM-BIO-02-12 Номер в базі EudraCT: 2012-002474-31 Версія протоколу: 01 (від 15.06.2012)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 30.07.2012 по 12.09.2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: рандомізовано — 60, завершили дослідження — 60

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основною метою даного дослідження були оцінка фармакокінетичних параметрів та порівняння біодоступності тестового лікарського засобу (який застосовувався як лікарський засіб у фіксованій комбінації) з референтним лікарським засобом (який застосовувався як вільна комбінація індивідуальних монокомпонентних препаратів) у здорових добровольців натщесерце.</p> <p>Вторинною ціллю дослідження була оцінка безпеки (побічних явищ та клінічно значущих відхилень за результатами клініко-лабораторних аналізів, фізикального обстеження та визначення вітальних показників).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове рандомізоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями відкрите із засліпленням біоаналітичного етапу дослідження біоеквівалентності після одноразового прийому однієї дози натщесерце. Дослідження складалося з двох періодів прийому одного з двох досліджуваних медикаментозних втручань (Т або R) з періодом відмивання щонайменше 21 день, але не довше ніж 28 днів між дозуванням.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові чоловіки та жінки віком 18–55 років включно європеїдної раси, які не курять або курили в минулому, з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5–30 кг/м² включно; надали письмову інформовану згоду; результати фізикального обстеження, вітальні показники та ЕКГ без значущих відхилень; усі результати лабораторних показників під час скринінгу знаходяться в діапазоні нормальних значень.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тестовий лікарський засіб (Т): Амлодипін-Раміприл (Рамітон А), капсули тверді по 10 мг/10 мг</p> <p>МНН: амлодипіну бесилат / раміприл</p> <p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу лікарського засобу Амлодипін-Раміприл (Рамітон А), капсули тверді по 10 мг/10 мг, натщесерце, запиваючи 200 мл води.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтні лікарські засоби (R):</p> <p>Норваск, таблетки по 10 мг МНН: амлодипіну бесилат</p> <p>Тритаце® 10, таблетки по 10 мг МНН: раміприл</p> <p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну таблетку лікарського засобу Норваск, таблетки по 10 мг амлодипіну, та одну таблетку лікарського засобу Тритаце® 10, таблетки по 10 мг раміприлу, (2 таблетки одночасно), натщесерце, запиваючи 200 мл води.</p>

15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність тестового та референтних лікарських засобів оцінювали на підставі визначення 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених величин $AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} для S-амлодипіну та $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} для раміприлу як основних параметрів.</p> <p>Результати для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} для R-амлодипіну оцінювалися як вторинні параметри з використанням аналогічних критеріїв.</p> <p>У відповідності до протоколу дослідження використано стандартний діапазон прийнятності критеріїв біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: C_{max} — максимальна визначена концентрація в плазмі (нг/мл); $AUC_{(0-t)}$ — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до часу останнього відбору крові, при якому концентрація діючої речовини була вища нижньої межі кількісного визначення (нг·год/мл); $AUC_{(0-72h)}$ — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до часової точки 72 години після прийому препарату (нг·год/мл).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та клінічно значущі відхилення, виявлені під час проведення клініко-лабораторних аналізів, фізикального обстеження та вимірювання вітальних параметрів, реєстрували протягом усього дослідження для оцінки безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Для обчислення фармакокінетичних параметрів використовували програмне забезпечення Software Phoenix WinNonlin[®], версія 6.2.1 (Pharsight Corp., USA), і результати статистично проаналізували у збалансованому дизайні.</p> <p>Концентрації діючих речовин в плазмі для кожної точки відбору крові були визначені для тестового лікарського засобу та референтних лікарських засобів у всіх добровольців і охарактеризовані за допомогою таких показників описової статистики: середнє арифметичне (MEAN), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (%CV), максимальне значення (MAX), мінімальне значення (MIN), медіана (MEDIAN), а також геометричне середнє (GMEAN), де це застосовно. Для кожного добровольця вказано, в якій послідовності (RT чи TR) отримували досліджувані лікарські засоби.</p> <p>Для статистичної оцінки та презентації даних використані SAS[®] System, версія 9.2 (SAS Institute Inc., США), із застосуванням процедури загальної лінійної моделі SAS[®] і MS Excel 2007.</p>

	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) проведений з використанням процедури загальної лінійної моделі (GLM), в рамках якої оцінювали ефекти послідовності, добровольця (включеного в послідовність), періоду і лікарського засобу. 90% довірчі інтервали співвідношення геометричних середніх T/R обчислені для кожного параметра з використанням величин середніх найменших квадратів (LSM). Довірчі інтервали представлені як відсоткова частка LSM для референтних лікарських засобів. Відсоткове співвідношення середніх (T/R) також розраховане для кожного параметра із використанням величин LSM. Для логарифмічно перетворених параметрів використані геометричні середні (тобто антилогарифми LSM для логарифмічно перетворених даних). Додатково для аналізу t_{max} застосовані непараметричний критерій Уїлкоксона та медіанний критерій.</p> <p>Скорочення: t_{max} — час досягнення максимальної плазмової концентрації діючої речовини (год).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Шістдесят (60) здорових добровольців чоловічої та жіночої статі європейської раси включені та завершили дослідження. У дослідженні брали участь 37 здорових добровольців чоловічої статі, середній вік яких складав $29,9 \pm 8,8$ роки (діапазон: 18–53 роки) та середній ІМТ — $24,6 \pm 2,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (діапазон: $19,7$–$29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), та 23 здорових добровольців жіночої статі, середній вік яких складав $36,7 \pm 10,8$ роки (діапазон: 22–55 років) та середній ІМТ — $23,9 \pm 2,4$ (діапазон: $19,6$–$28,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Шістдесят (60) здорових добровольців були включені та завершили дослідження. Добровольців розподілили на дві підгрупи (підгрупу А та підгрупу Б, по 30 добровольців у кожній) та рандомізували у групи послідовності RT та TR (окремо для кожної підгрупи) у відповідності до процедури SAS[®], підготовленої до початку дослідження.</p> <p>У кожний з періодів дослідження добровольців було госпіталізовано в клінічну базу. Кожна госпіталізація розпочиналася за день до прийому досліджуваного лікарського засобу. Госпіталізація добровольців тривала до відбору крові в часовій точці 32 години.</p> <p>Шістдесят (60) добровольців отримали досліджувані лікарські засоби у відповідності зі схемою рандомізації у першому та другому періодах дослідження.</p> <p>Протягом кожного періоду дослідження відбір проб крові проводився перед застосуванням досліджуваного лікарського засобу та через 0,17, 0,34, 0,5, 0,67, 0,84, 1,0, 1,33, 1,67, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0,</p>

6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0, 32,0, 48,0 та 72,0 години після його застосування в підгрупі А (двадцять чотири (24) проби крові) та через 0,17, 0,34, 0,5, 0,67, 0,84, 1,0, 1,33, 1,67, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 та 6,0 годин після його застосування в підгрупі Б (п'ятнадцять (15) проб крові). Між прийомом досліджуваних лікарських засобів (R і T) було передбачено період відмивання тривалістю 21 день.

Зведена таблиця порівняльних даних біоеквівалентності Амлодипіну-Раміприлу, капсули тверді по 10 мг/10 мг, (тестовий лікарський засіб) до Норваск, таблетки по 10 мг, і Тритаце® 10, таблетки по 10 мг (референтні лікарські засоби)

Параметр	N	Геометричне середнє найменших квадратів		Спів-відношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		T	R		T	R
R-амлодипін						
AUC _(0-72h) (нг·год/мл)	30	106,64	101,03	105,56	102,00	109,24
C _{max} (нг/мл)	30	2,70	2,60	103,82	99,18	108,69
S-амлодипін						
AUC _(0-72h) (нг·год/мл)	30	110,10	104,76	105,10	101,72	108,60
C _{max} (нг/мл)	30	2,64	2,51	105,05	100,35	109,96
Раміприл						
AUC _(0-t) (нг·год/мл)	60	23,74	21,30	111,44	104,69	118,61
C _{max} (нг/мл)	60	33,80	34,03	99,34	89,25	110,57

90% довірчі інтервали співвідношення T/R (тестового лікарського засобу до референтних лікарських засобів) для геометричних середніх показників AUC_(0-72h) і C_{max} S-амлодипіну та AUC_(0-t) і C_{max} раміприлу знаходилися в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

21. Результати безпеки

Протягом дослідження всього спостерігалось сім (7) побічних явищ (ПЯ) у семи (7) добровольців. Всього одне (1) ПЯ вважалось пов'язаним із пероральним застосуванням Амлодипіну-Раміприлу, капсули тверді по 10 мг/10 мг, (ADAMED Sp. z o.o., Польща), а чотири (4) — із застосуванням Норваск, таблетки по 10 мг, (ВРП: Pfizer Europe MA EEIG, Великобританія) та Тритаце® 10, таблетки по 10 мг, (ВРП: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH).

Серйозних побічних явищ (СПЯ) протягом дослідження не спостерігалось.

Скорочення: ВРП — власник реєстраційного посвідчення.

22. Висновок (заключення)	У даному дослідженні доведена біоеквівалентність між тестовим лікарським засобом Амлодипін-Раміприл, капсули тверді по 10 мг/10 мг, (ADAMED Sp. z o.o., виробник: Адамед Фарма С.А., Польща /Adamed Pharma S.A., Poland), та референтними лікарськими засобами Норваск, таблетки по 10 мг, (ВРП: Pfizer Europe MA EEIG, Великобританія) і Тритаце® 10, таблетки по 10 мг, (ВРП: Sanofi – Aventis Deutschland GmbH). Пероральний прийом референтних лікарських засобів, під час дослідження, відбувався одночасно.
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Директор з регуляторних питань



О.П. Торгун

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рамітон А
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland
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	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності з введенням однієї дози в кожному з двох періодів, в якому порівнюється лікарський засіб Раміприл/Амлодіпін, капсули тверді, 5 мг/10 мг (Adamed Sp. z o.o.) з лікарським засобом Norvasc, таблетки, 5 мг (Pfizer Europe MA EEIG) і лікарським засобом Tritace® 10, таблетки, 10 мг (SanofiAventis Deutschland GmbH) у здорових добровольців за прийому натщесерце. Номер протоколу: AML-RAM-BIO-03-12 Номер в базі EudraCT: 2012-002468-28 Версія протоколу: 01 (від 27.06.2012)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 06.08.2012 по 14.09.2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: рандомізовано — 60, завершили дослідження — 60

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою даного дослідження були оцінка фармакокінетичних параметрів та порівняння біодоступності тестового лікарського засобу (який застосовувався як лікарський засіб у фіксованій комбінації) з референтним лікарським засобом (який застосовувався як вільна комбінація індивідуальних монокомпонентних препаратів) у здорових добровольців натщесерце.</p> <p>Вторинною ціллю дослідження була оцінка безпеки (побічних явищ та клінічно значущих відхилень за результатами клініко-лабораторних аналізів, фізикального обстеження та визначення вітальних показників).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове рандомізоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями відкрите із засліпленням біоаналітичного етапу дослідження біоеквівалентності після одноразового прийому однієї дози натщесерце. Дослідження складалося з двох періодів прийому одного з двох досліджуваних медикаментозних втручань (Т або R) з періодом відмивання щонайменше 21 день, але не довше ніж 28 днів між дозуванням.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові чоловіки та жінки віком 18–55 років включно європеїдної раси, які не курять або курили в минулому, з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5–30 кг/м² включно; надали письмову інформовану згоду; результати фізикального обстеження, вітальні показники та ЕКГ без значущих відхилень; усі результати лабораторних показників під час скринінгу знаходяться в діапазоні нормальних значень.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий лікарський засіб (Т): Амлодипін-Раміприл (Рамітон А), капсули тверді по 5 мг/10 мг</p> <p>МНН: амлодипіну бесилат / раміприл</p> <p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу лікарського засобу Амлодипін-Раміприл (Рамітон А), капсули тверді по 5 мг/10 мг, натщесерце, запиваючи 200 мл води.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтні лікарські засоби (R):</p> <p>Норваск, таблетки по 5 мг МНН: амлодипіну бесилат</p> <p>Тритаце® 10, таблетки по 10 мг МНН: раміприл</p> <p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну таблетку лікарського засобу Норваск, таблетки по 5 мг амлодипіну, та одну таблетку лікарського засобу Тритаце® 10, таблетки по</p>

	10 мг раміприлу, (2 таблетки одночасно), натщесерце, запиваючи 200 мл води.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність тестового та референтних лікарських засобів оцінювали на підставі визначення 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених величин $AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} для R-амлодипіну та $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} для раміприлу як основних параметрів.</p> <p>Результати для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $AUC_{(0-72h)}$ і C_{max} для R-амлодипіну оцінювалися як вторинні параметри з використанням аналогічних критеріїв.</p> <p>У відповідності до протоколу дослідження використано стандартний діапазон прийнятності критеріїв біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: C_{max} —максимальна визначена концентрація в плазмі (нг/мл); $AUC_{(0-t)}$ — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до часу останнього відбору крові, при якому концентрація діючої речовини була вища нижньої межі кількісного визначення (нг·год/мл); $AUC_{(0-72h)}$ — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до часової точки 72 години після прийому препарату (нг·год/мл).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та клінічно значущі відхилення, виявлені під час проведення клінічних лабораторних аналізів, фізикального обстеження та вимірювання вітальних параметрів, реєстрували протягом усього дослідження для оцінки безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Для обчислення фармакокінетичних параметрів використовували програмне забезпечення Software Phoenix WinNonlin[®], версія 6.2.1 (Pharsight Corp., USA) і результати статистично проаналізували у збалансованому дизайні.</p> <p>Концентрації діючих речовин в плазмі для кожної точки відбору крові були визначені для тестового лікарського засобу та референтних лікарських засобів у всіх добровольців і охарактеризовані за допомогою таких показників описової статистики: середнє арифметичне (MEAN), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (%CV), максимальне значення (MAX), мінімальне значення (MIN), медіана (MEDIAN), а також геометричне середнє (GMEAN), де це застосовно. Для кожного добровольця вказано, в якій послідовності (RT чи TR) отримували досліджувані лікарські засоби.</p> <p>Для статистичної оцінки та презентації даних використані SAS[®] System, версія 9.2 (SAS Institute</p>

	<p>Inc., США), із застосуванням процедури загальної лінійної моделі SAS® і MS Excel 2007.</p> <p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) проведений з використанням процедури загальної лінійної моделі (GLM), в рамках якої оцінювали ефекти послідовності, добровольця (включеного в послідовність), періоду і лікарського засобу. 90% довірчі інтервали співвідношення геометричних середніх T/R обчислені для кожного параметра з використанням величин середніх найменших квадратів (LSM). Довірчі інтервали представлені як відсоткова частка LSM для референтних лікарських засобів. Відсоткове співвідношення середніх (T/R) також розраховане для кожного параметра із використанням величин LSM. Для логарифмічно перетворених параметрів використані геометричні середні (тобто антилогарифми LSM для логарифмічно перетворених даних). Додатково для аналізу t_{\max} застосовані непараметричний критерій Уїлкоксона та медіанний критерій.</p> <p>Скорочення: t_{\max} — час досягнення максимальної плазмової концентрації діючої речовини (год).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Шістдесят (60) здорових добровольців чоловічої та жіночої статі європейської раси включені та завершили дослідження. У дослідженні брали участь 32 здорових добровольця чоловічої статі, середній вік яких складав $31,7 \pm 10,2$ роки (діапазон: 19–53 роки) та середній ІМТ — $25,4 \pm 3,0$ кг/м² (діапазон: 19,9–29,9 кг/м²), та 28 здорових добровольців жіночої статі, середній вік яких складав $33,3 \pm 11,4$ роки (діапазон: 18–54 роки) та середній ІМТ — $24,0 \pm 2,9$ кг/м² (діапазон: 19,4–29,2 кг/м²).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Шістдесят (60) здорових добровольців були включені та завершили дослідження. Добровольців розподілили на дві підгрупи (підгрупу А та підгрупу Б, по 30 добровольців у кожній підгрупі) та рандомізували у групи послідовності RT та TR (окремо для кожної підгрупи) у відповідності до процедури SAS®, підготовленої до початку дослідження.</p> <p>У кожний з періодів дослідження добровольців було госпіталізовано в клінічну базу. Кожна госпіталізація розпочиналася за день до прийому досліджуваного лікарського засобу. Госпіталізація добровольців тривала до відбору крові в часовій точці 32 години.</p> <p>Шістдесят (60) добровольців отримали досліджувані лікарські засоби у відповідності зі схемою рандомізації у першому та другому періодах дослідження.</p>

Протягом кожного періоду дослідження відбір проб крові проводився перед застосуванням досліджуваного лікарського засобу та через 0,17, 0,34, 0,5, 0,67, 0,84, 1,0, 1,33, 1,67, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0, 32,0, 48,0 та 72,0 години після його застосування в підгрупі А (двадцять чотири (24) проби крові) та через 0,17, 0,34, 0,5, 0,67, 0,84, 1,0, 1,33, 1,67, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 та 6,0 годин після його застосування в підгрупі Б (п'ятнадцять (15) проб крові). Між прийомом досліджуваних лікарських засобів (R і T) було передбачено період відмивання тривалістю 21 день.

Зведена таблиця порівняльних даних біоеквівалентності Амлодипіну-Раміприлу, капсули тверді по 5 мг/10 мг, (тестовий лікарський засіб) до Норваск, таблетки по 5 мг, і Тритаце® 10, таблетки по 10 мг (референтні лікарські засоби)

Параметр	N	Геометричне середнє найменших квадратів		Спів-відношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		T	R		T	R
R-амлодипін						
AUC _(0-72h) (нг·год/мл)	30	44,82	43,26	103,62	99,68	107,71
C _{max} (нг/мл)	30	1,21	1,20	100,20	95,55	105,06
S-амлодипін						
AUC _(0-72h) (нг·год/мл)	30	50,19	47,62	105,41	102,13	108,80
C _{max} (нг/мл)	30	1,22	1,19	102,65	97,81	107,72
Раміприл						
AUC _(0-t) (нг·год/мл)	60	20,20	17,46	115,73	109,30	122,55
C _{max} (нг/мл)	60	30,59	27,70	110,45	99,30	122,85

90% довірчі інтервали співвідношення T/R (тестового лікарського засобу до референтних лікарських засобів) для геометричних середніх показників AUC_(0-72h) і C_{max} S-амлодипіну та AUC_(0-t) і C_{max} раміприлу знаходилися в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

21. Результати безпеки

Протягом дослідження всього спостерігалось чотири (4) побічних явища (ПЯ) у трьох (3) добровольців. Всього два (2) ПЯ вважалися пов'язаними з пероральним застосуванням Амлодипіну-Раміприлу, капсули тверді по 5 мг/10 мг, (ADAMED Sp. z o.o., Польща), і ще два (2) — із застосуванням Норваск, таблетки по 5 мг, (ВРП: Pfizer Europe MA EEIG, Великобританія) і Тритаце® 10, таблетки по 10 мг (ВРП: Sanofi – Aventis Deutschland GmbH).

	<p>Серйозних побічних явищ (СПЯ) протягом дослідження не спостерігалось.</p> <p>Скорочення: ВРП — власник реєстраційного посвідчення.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У даному дослідженні було доведено біоеквівалентність між тестовим лікарським засобом Амлодипін-Раміприл, 5 мг/10 мг, капсули тверді (ADAMED Sp. z o.o., виробник: Адамед Фарма С.А., Польща / Adamed Pharma S.A., Poland), та референтними лікарськими засобами Норваск, таблетки по 5 мг, (ВРП: Pfizer Europe MA EEIG, Великобританія) і Тритаце® 10, таблетки по 10 мг, (ВРП: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH). Пероральний прийом референтних лікарських засобів, під час дослідження, відбувався одночасно.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Директор з регуляторних питань



О.П. Торгун