

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):	Аміостеді таблетки по 200 мг; по 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний				
2) проведені дослідження	o	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				

4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується

дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких клінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>Кузора Ю.В. (П. І. Б.)</p>

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	AMIOSTEDY 200 (аміодарону гідрохлорид (ВР), таблетки по 200 мг				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія/ Aurobindo Pharma Ltd, India				
3. Виробник.	Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт VII Спеціальна економічна зона, ТСІК, Плот № S1, Су. № 411/Р, 425/Р, 434/Р, 435/Р та 458/Р, Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж, Джедчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт, Штат Телангана, 509302, Індія				
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження біоеквівалентності]	так	1	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, з двома схемами лікування, з одним періодом, паралельне, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні однократної дози Аміодарону гідрохлориду (ВР), таблетки по 200 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія та Кордарон, таблетки по 200 мг (Препарат порівняння) виробництва Санофі-Авентіс, Франція, у 84 здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі.				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку випробування	Дата закінчення випробування			
	15.12.2014	19.12.2014			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аксіс Клінікал Лімітед 1-121/1, Міяпур, Хайдарабад – 50049, Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 84 (01– 84) + 4 - в режимі очікування				

пацієнтів	Зараховані: 84 (01– 84) + 4 - в режимі очікування Включені пацієнти: 84 (01-84) Пацієнти, що завершили один період: 83 (1-23 та 25-84) Вибуло/вилучено: 01 (24)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування Амідарону гідрохлориду (ВР), таблетки по 200 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія та лікарського засобу Кордарон, таблетки 200 мг (Препарат порівняння) виробництва Санофі-Авентіс, Франція. Провести моніторинг побічних явищ та забезпечити безпеку застосування у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, з одним періодом, паралельне, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні однократної дози у 84 здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі.
12. Основні критерії включення	Добровольців у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5 – 30 кг/м ² відбирали відповідно до критеріїв включення та виключення. Їх стан був оцінений як здоровий на підставі попереднього медичного обстеження та лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб (Д): Амідарону гідрохлорид (ВР), таблетки по 200 мг Спосіб введення: Після нічного голодування щонайменше протягом 10.00 годин і рівно через 30 хвилин після подачі висококалорійної їжі з високим вмістом жиру пацієнтам вводили перорально одну дозу Амідарону гідрохлориду (ВР), таблетки по 200 мг досліджуваного лікарського засобу (Д) або одну пероральну дозу із застосуванням приблизно 240 мл питної води кімнатної температури після вживання їжі. Дозування слід проводити під жовтим однотонним світлом, та у присутності кардіолога. Номер серії: HDSA14001-D
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння (П): Кордарон (Амідарон), таблетки по 200 мг Спосіб введення: Після утримання від їжі щонайменше протягом 10.00 годин і рівно через 30 хвилин після споживання висококалорійної їжі із високим вмістом жиру пацієнтам вводили перорально одну дозу Кордарону®, таблетки по 200 мг (Амідарон) препарату порівняння (П) або одну пероральну дозу із застосуванням приблизно 240 мл питної води кімнатної температури після вживання їжі. Дозування слід проводити під жовтим однотонним світлом, та в присутності кардіолога. Номер серії: K30
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	Випробуваний засіб вважається біоеквівалентом еталонного засобу, якщо відношення скоригованих геометричних середніх з довірчим інтервалом 90% Ln-перетворених параметрів C _{max} та AUC ₀₋₇₂ амідарону знаходяться в межах прийнятності 80,00 - 125,00%.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Повний моніторинг вітальних показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання) проводився в положенні сидячи (крім вимірювання частоти дихання, яке визначали в положенні лежачи на спині) під час реєстрації добровольців, перед введенням першої дози (0,0), перед вибуттям (48,0) та під час амбулаторного візиту (72,0). Під час моніторингу вітальних показників вдома (артеріальний тиск та частота пульсу) визначалися через 3,0, 5,0, 12,0, 24,0 та 36,0 години після введення дози.</p> <p>Моніторинг вітальних показників після введення дози проводили з допустимим відхиленням від графіку ± 30 хвилин до запланованого часу, крім амбулаторного візиту.</p> <p>Моніторинг побічних реакцій (анкета самопочуття) проводився через 3,0, 5,0, 12,0, 24,0 та 36,0 годин після введення дози з допустимим відхиленням від графіку ± 30 хвилин до запланованого часу.</p>																																			
18. Статистичні методи	<p>Для Амідарону були розраховані зведені статистичні дані, ANOVA, 90% довірчий інтервал, аналіз співвідношень, варіабельність пацієнтів та сила дослідження. Для Амідарону були розраховані геометричні середні значення та співвідношення середніх значень.</p> <p>ANOVA розраховували для \ln-перетворених фармакокінетичних параметрів даних C_{max} та AUC_{0-72} амідарону.</p> <p>Довірчі інтервали 90% для відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів \ln-перетворених даних C_{max}, AUC_{0-72} Амідарону знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00-125,00%).</p>																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загальна кількість досліджуваних $N = 84$</p> <table border="1" data-bbox="592 1261 1474 1630"> <thead> <tr> <th></th> <th>Вік (роки)</th> <th>Маса (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Індекс маси тіла (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Мінімум</td> <td>18</td> <td>50</td> <td>149,1</td> <td>18,57</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>43</td> <td>88,1</td> <td>182,1</td> <td>29,76</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>18 – 43</td> <td>50 – 88,1</td> <td>149,1 – 182,1</td> <td>18,57 – 29,76</td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>28,79</td> <td>65,62</td> <td>166,53</td> <td>23,65</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>6,03</td> <td>8,75</td> <td>6,05</td> <td>2,80</td> </tr> <tr> <td>%CV</td> <td>20,94</td> <td>13,34</td> <td>3,63</td> <td>11,84</td> </tr> </tbody> </table>		Вік (роки)	Маса (кг)	Зріст (см)	Індекс маси тіла (кг/м ²)	Мінімум	18	50	149,1	18,57	Максимум	43	88,1	182,1	29,76	Діапазон	18 – 43	50 – 88,1	149,1 – 182,1	18,57 – 29,76	Середнє	28,79	65,62	166,53	23,65	SD	6,03	8,75	6,05	2,80	%CV	20,94	13,34	3,63	11,84
	Вік (роки)	Маса (кг)	Зріст (см)	Індекс маси тіла (кг/м ²)																																
Мінімум	18	50	149,1	18,57																																
Максимум	43	88,1	182,1	29,76																																
Діапазон	18 – 43	50 – 88,1	149,1 – 182,1	18,57 – 29,76																																
Середнє	28,79	65,62	166,53	23,65																																
SD	6,03	8,75	6,05	2,80																																
%CV	20,94	13,34	3,63	11,84																																
20. Результати ефективності	<p>Середні фармакокінетичні параметри досліджуваного лікарського засобу (Д) та препарату порівняння (П) наведені в таблицях нижче.</p> <table border="1" data-bbox="611 1787 1474 1993"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниця)</th> <th colspan="2">Середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>Препарат порівняння (П) (N=41)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д) (N=42)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниця)	Середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)		Препарат порівняння (П) (N=41)	Досліджуваний лікарський засіб (Д) (N=42)																														
Параметр (одиниця)	Середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)																																			
	Препарат порівняння (П) (N=41)	Досліджуваний лікарський засіб (Д) (N=42)																																		

C_{\max} (нг/мл)	750,505± 346,9209	743,870± 323,4539
AUC _{0→72} (год×нг/мл)	9899,706± 3883,6770	10381,543± 3946,5042
T _{max} *(год)	5,00 (3,00-7,00)	5,00 (3,00-12,00)
K _{el} (год ⁻¹)	0,02694±0,006352	0,02640±0,007682
tHalf (год)	27,166±6,4416	29,080±11,9096

* Для T_{max} представлена медіана, замість середнього значення та діапазон замість SD

Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів, співвідношення та 90% довірчий інтервал для аміодарону

Показники	Ln-перетворені данні					
	Середні геометричні значення		(Д/П) Співвідношення %	90% Довірчий інтервал	CV (%)	Сила (%)
	Досліджуваний лікарський засіб – А	Препарат порівняння – В				
C _{max}	682,663	669,640	98,09	82,71 – 116,34	49,4	70
AUC _{0→72}	9211,085	9557,817	103,76	89,09 – 120,85	43,6	78

21. Результати безпеки

- Всі показники життєдіяльності були в межах норми.
 - На момент заповнення анкети самопочуття всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я.
 - Встановлено, що всі пацієнти мали нормальний рівень ТТГ під час реєстрації та після випробування.
 - Про одне (01) побічне явище повідомляли в одного (01) пацієнта протягом усього періоду дослідження.
 - Небажане явище було легким за ступенем тяжкості. Побічне явище повністю зникло під час подальшого спостереження.
- Серйозні/значні побічні явища: Протягом усього періоду дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища.

22. Висновок

Довірчі інтервали 90% для геометричних середніх, розрахованих за методом найменших квадратів Ln-перетворених даних C_{max} та AUC₀₋₇₂ для Аміодарону знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00 – 125,00%).
На підставі цих результатів лікарський засіб Аміодарону гідрохлорид (ВР), таблетки по 200 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, партія No: HDSA14001-D є біоеквівалентним лікарському засобу Кордарон, таблетки 200 мг (Препарат порівняння) виробництва Санофі-Авентіс, Франція, партія No: K30, у здорових дорослих пацієнтів після вживання їжі.

Заявник
(Власник
реєстраційного
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/
Кузора Юлія Володимирівна

/М.П./