

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): | ІВАСВІФТ 5/7,5 (івабрадин, таблетки по 5 мг/7,5 мг) | | | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генерична заява | | | | |
| 2) проведені дослідження | <input type="checkbox"/> | так | √ | ні | Лікарський засіб, призначений для реєстрації в Україні, є генеричною версією препарату), Procoralan® 7.5mg tablets, тому доклінічних досліджень цього препарату не проводили. |
| 2. Фармакологія: | <p>Івабрадин є чистим засобом для зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), що діє шляхом селективного та специфічного інгібування If-поточку водія ритму серця, котрий контролює спонтанну діастолічну деполяризацію у синусному вузлі та регулює ЧСС. Вплив на серце стосується лише синусного вузла та не стосується часу внутрішньопередсердної, атріовентрикулярної і внутрішньошлуночкової провідності, шкортності міокарда чи реполяризації шлуночків.</p> <p>Івабрадин може взаємодіяти і з Іп-потокм сітківки ока, що дуже нагадує If-потік серця. Він залучений до тимчасових розладів зору внаслідок зменшення реакції сітківки на яскраві світлові стимули. За тригерних обставин (наприклад, при раптових змінах освітлення) часткове інгібування івабрадином Іп-поточку призводить до розвитку зорових феноменів, що можуть іноді відзначати пацієнти. Зорові феномени (фосфени) описують як транзиторне збільшення яскравості на обмеженій ділянці поля зору.</p> | | | | |
| 1) первинна фармакодинаміка | <p><i>In vitro</i></p> <p>Інгібування f-поточку водія ритму серця (If) зменшує нахил спонтанної діастолічної деполяризації, тим самим збільшуючи час, необхідний для досягнення порогової напруги потенційного запуску та уповільнюючи спонтанну пульсацію і частоту серцевих скорочень. Івабрадин демонстрував селективне інгібування If-поточку <i>in vitro</i>, що залежало від концентрації, способу застосування та кровотоку. У ізольованому правому передсерді щурів івабрадин зменшував частоту спонтанних скорочень, подібне зменшення частоти на 20% відзначали і після ~3-годинного впливу 0,1 μM івабрадину чи 30-хвилинної інкубації при концентрації 1 μM. У ізольованому синотріальному вузлі кролів подібного зменшення (на 9-12 %) частоти пульсації досягали через 3 год. при 0,1 μM чи через 40 хв. при 1 μM. При всіх випробуваних концентраціях (0,03-1 μM) зменшувався лише нахил повільної діастолічної поляризації, тоді як максимальний діастолічний потенціал і пороговий потенціал активації залишалися незмінними.</p> <p>Дослідження If-поточку у клітинах ізольованого синусно-передсердного вузла кролів методом фіксації потенціалу демонстрували залежну від концентрації блокаду If-поточку з IC50 у межах від 1,5 до 3 μM. If-потік проводять гіперполяризаційно активовані канали, керовані циклічними</p> | | | | |



нуклеотидами (подібні канали, що проводять гіперполяризаційно активовані I_h-потоки, виявили у фоторецепторах сітківки та гангліюцитах). Дослідники оцінювали селективність івабрадину щодо I_f-клітин водія ритму. Івабрадин блокував I_f-потік у клітинах синотріального вузла кролів з високим ступенем селективності, оскільки при концентраціях, близьких до IC₅₀ інгібування I_f-потіку (тобто, від 1,5 до 3 μМ), не відзначали впливу на I_{Ca,L}, I_{Ca,T} та I_K. Таким чином, вплив івабрадину на нахил діастолічної деполяризації спричинений селективним інгібуванням I_f-потіку.

In vivo

Фармакодинамічні дослідження *in vivo* проводили шляхом вивчення впливу івабрадину на щурів, собак і свиней. Дослідження у щурів проводили у гострих та підгострих умовах (до 10 днів) шляхом перорального (через зонд), підшкірного чи внутрішньовенного введення. У свиней та собак застосовували переважно внутрішньовенне введення. Електрокардіографічний та гемодинамічний вплив івабрадину оцінювали як у спокої (у щурів, свиней та собак), так і під час фізичного навантаження на тредбані (у свиней та собак).

Івабрадин вводили у формі одноразових внутрішньовенних ін'єкцій (від 0,5 до 2 мг/кг) та перорально (від 1,5 до 6 мг/кг) щурам породи Вістар. Він спричиняв дозозалежне зменшення ЧСС (максимальне зменшення при в/в введенні: 20-30 %, при пероральному: 14-22 %) впродовж принаймні 6 год. у найвищих дозах, при цьому не змінюючи середній артеріальний тиск. Дослідники реєстрували побічний добовий профіль ЧСС після перорального введення івабрадину у дозі 3 мг/кг/д з першого до десятого дня, при цьому жодного впливу на середній артеріальний тиск чи залишкове зменшення ЧСС через 24 год. після останнього введення не відзначали. У свідомих щурів породи Лонг-Еванс одноразове болюсне введення івабрадину у високій дозі 10 мг/кг спричиняло 57 % зменшення ЧСС без ознак негативного інотропного впливу. У таких дозах зменшення ЧСС було пов'язаним зі зростанням систолічного індексу.

Послідовне внутрішньовенне введення доз івабрадину (0,1, 0,3 та 1 мг/кг) свиням під анестезією з відкритою грудною клітиною спричиняло потужне і дозозалежне зменшення ЧСС (на 16-37 %) без впливу на скоротність міокарда, шлуночкову реполяризацію (QTc) та атріовентрикулярну провідність (інтервал PR). Івабрадин не змінював значень артеріального тиску, периферичного та судинного опору чи скоротності лівого шлуночка та попереджав спонтанне падіння відзначеного систолічного об'єму транспортера (внаслідок анестезії). Кінетичні профілі зменшення ЧСС після перорального введення щурам та свиням були подібними, при цьому піковий вплив, як правило, досягався упродовж 3-4 год. і тривав від 8 до 12 год. Після внутрішньовенного болюсного введення (щурам, свиням чи собакам) зменшення ЧСС було значно швидшим і відбувалося впродовж 5 хв. після введення, а піковий вплив досягався вже через 15-20 хв.

У свідомих мікросвиней введення одноразової пероральної дози івабрадину 5 мг/кг спричиняло зменшення ЧСС (~20 %) у спокої та під час фізичного навантаження впродовж принаймні 5 год. Івабрадин не впливав на зростання скоротності міокарда, спричинене фізичним навантаженням, що доводило відсутність негативного інотропного впливу та зростання серцевого викиду, спричинене фізичними навантаженням, при зростанні систолічного об'єму. Івабрадин не впливав на систолічний та середній артеріальний тиск у спокої і під час фізичного навантаження. Дослідники фіксували невелике, але значуще зменшення діастолічного артеріального тиску у спокої (-6,7 ± 7,2 у порівнянні +7,2 ± 2,5 % для транспортера через 3 год. після введення дози).

Івабрадин спричиняв значущі дозозалежні зміни ЧСС у самців безпорідних собак після введення в/в доз від 0,5 мг/кг у спокої (-16 та -



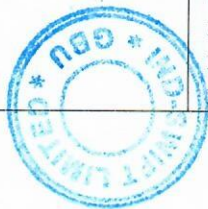
23 % у дозах 0,5 та 1 мг/кг, відповідно) і після введення в/в доз від 0,3 мг/кг під час фізичного навантаження (~10 та -30 % у дозах 0,3 та 1 мг/кг, відповідно). Івабрадин не впливав на зростання середньої швидкості коронарного кровотоку та зменшення опору коронарних судин під час контрольного фізичного навантаження. Він також не впливав на епікардіальний діаметр коронарної артерії у спокої та його збільшення під час фізичного навантаження. Івабрадин незначно зменшував значення dP/dt лівого шлуночка під час фізичного навантаження. Незважаючи на ЧСС, івабрадин дозволяв зберегти зростання серцевого викиду, спричиненого фізичним навантаженням, при збільшенні систолічного об'єму. Всі коронарні та гемодинамічні ефекти івабрадину зникали при стимуляції передсердь.

Вплив на баланс кисню у міокарді оцінювали у самців безпорідних собак, які отримували одноразову в/в дозу івабрадину (1 мг/кг). Під час фізичного навантаження на тредбані івабрадин зменшував ЧСС (~ на 30 %), при цьому значення середньої напруги лівого шлуночка при викиді не змінювалося, а значення dP/dt_{max} лівого шлуночка не зменшувалося. Діастолічний час (DT) зростав у порівнянні з фізрозчином (233 ± 11 мс проти 123 ± 4 мс). Потреба міокарда у кисні (MVO₂) значно зменшувалася після введення івабрадину у порівнянні з фізрозчином ($6,7 \pm 0,6$ проти $8,1 \pm 0,6$ мл/хв.). При стимуляції передсердь значення DT і MVO₂ для івабрадину та фізрозчину були подібними.

Івабрадин (в/в у дозах 0,25, 0,5 та 1 мг/кг) не збільшував часову константу ізоволюметричного розслаблення у безпорідних собак у спокої. Під час фізичного навантаження івабрадин у дозі 1 мг/кг обмежував тахікардію, спричинену фізичним навантаженням, проте не впливав на ізоволюметричне розслаблення.

Вплив івабрадину також оцінювали у моделях свиней та собак з ішемією, спричиненою фізичним навантаженням, що імітували стенокардію, спричинену фізичним навантаженням у людини. У моделі свиней застосовували фіксований частковий стеноз лівої передньої низхідної коронарної артерії, а у моделі собак – частковий стеноз обвідної гілки лівої коронарної артерії, спричинений застосуванням оклюдера з метою пригнічення зростання коронарного кровотоку під час фізичного навантаження. У свиней івабрадин (в/в у дозі 0,5 мг/кг чи перорально у дозі 5 мг/кг) попереджав розвиток регіонарної ішемії міокарда, спричиненої фізичним навантаженням, що свідчило про обмеження підйому сегменту ST, а також забезпечував захист регіонарної скоротності на ділянці міокарда навколо стенозованої артерії. Івабрадин не зменшував скоротності лівого шлуночка і не подовжував часу атріовентрикулярної провідності. Івабрадин покращував скоротну функцію міокарда в зоні ішемії. У моделі собак івабрадин (болюсно в/в у дозі 1 мг/кг, в/в у дозі 0,5 мг/кг впродовж 6 год.) обмежував ішемію міокарда, спричинену фізичним навантаженням. Під час фізичного навантаження з фізрозчином потовщення стінки лівого шлуночка (LVWth) зменшувалося (з 29 ± 4 % до 2 ± 1 %); при застосуванні перед фізичним навантаженням івабрадин зменшував пригнічення LVWth під час фізичного навантаження (з 35 ± 6 % до 10 ± 3 %) і обмежував подальші постішемічні порушення скоротної функції (оглушення) міокарда у порівнянні з фізрозчином. Атенолол ще притупляв пригнічення LVWth під час фізичного навантаження (з 29 ± 4 % до 17 ± 4 %), проте не впливав на оглушення міокарда у порівнянні з фізрозчином.

Вплив кількох метаболітів івабрадину на зменшення ЧСС оцінювали *in vitro* на правому передсерді щурів та *in vivo* у щурів після одноразового в/в (2 мг/кг) чи перорального (6 мг/кг) введення. Отримані результати довели, що у цій моделі всі розщеплені сполуки були неактивними, тоді як всі випробувані нерозщеплені сполуки демонстрували зменшення ЧСС подібно до вихідної сполуки. Ймовірно, внесок кожного активного



| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>метаболіту у зменшення ЧСС щурів і собак був обмеженим, враховуючи низькі плазмові рівні метаболітів відносно вихідної сполуки (< 1-14 %).</p> |
| <p>2) вторинна фармакодинаміка</p> | <p>Вплив івабрадину на функцію лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності досліджували у моделі щурів з клемами коронарних артерій. Через один тиждень після встановлення клем самці щурів породи Вістар отримували транспортер (контроль) чи івабрадин у дозах 0,3, 1, 3 чи 10 мг/кг/добу упродовж 3 місяців. Івабрадин спричиняв стійке зменшення ЧСС, обмеження порушень систолічної функції лівого шлуночка та його трансформацію.</p> <p>У ході 9-місячного дослідження хронічних порушень скоротної функції у самців щурів породи Вістар тварини перенесли бандажування черевної аорти з метою індукції гіпертрофії серця внаслідок спричинення надлишкового тиску за відсутності некрозу. Комбінація івабрадину та добутаміну дозволила попередити розвиток тахікардії, спричиненої добутаміном, зберегти позитивний інотропний вплив добутаміну і збільшити систолічний об'єм.</p> <p>У ході іншого дослідження анестезовані самці щурів породи Вістар перенесли ішемію (етап I; оклюзію лівої коронарної артерії) з наступною повторною перфузією (етап R). Через 30 хв. після початку етапу R щури отримували транспортер, івабрадин (2 мг/кг в/в) чи добутамін (2,5 µг/кг/хв. в/в впродовж 90 хв.), а через 30 хв. після початку введення добутаміну транспортер чи івабрадин (2 мг/кг) впродовж 60 хв. Етапи I/R призвели до значного оглушення міокарда, ступінь якого оцінювали за значним та стійким зменшенням систолічного потовщення передньої стінки (AWth) під час етапу R, оборотним після застосування добутаміну. Добутамін збільшував ЧСС (з 265 ± 19 до 374 ± 14 уд./хв.) та фракцію скорочення (+85 %) без значного впливу на систолічний об'єм. Івабрадин усував тахікардію, спричинену добутаміном (232 ± 15 уд./хв.), проте не змінював впливу добутаміну на оглушення міокарда (AWth: 90 ± 5 %). Фракція скорочення та систолічний об'єм зростали.</p> |
| <p>3) фармакологія безпеки</p> | <p><u>Дослідження зв'язування з рецепторами</u></p> <p>Дослідження 18 рецепторів, розташованих на поверхні клітин та ділянках зв'язування, демонстрували відсутність афінності івабрадину до адренергічних, серотонінових, центральних бензодіазепінових, допамінових, аденозинових, гістамінових, ГАМК-, µ-опіоїдних, мускаринових холінергічних рецепторів, а також дигідропіримідинових ділянок зв'язування кальцієвих каналів. У цих ізольованих відкритих мембранних системах відзначали низьку афінність до фенілалкіламінових ділянок зв'язування Ca²⁺-каналів L-типу і залежних від напруги Na⁺-каналів, але ці результати не підтвердили у ході специфічніших електрофізіологічних досліджень (за допомогою мікроелектроду / методом фіксації потенціалу).</p> <p><u>Серце</u></p> <p>Потенціальну здатність івабрадину та S-18982 до подовження реполяризації шлуночків (подовження інтервалу QT) оцінювали незалежно від зменшення ЧСС.</p> <p><i>In vitro</i></p> <p>Івабрадин незначно (< 10 % при високій концентрації 10 µM) подовжував потенційну тривалість дії у папілярних м'язах морських свинок. У серцевих волокнах Пуркінє кролів потенційна дія незначно зростала (на 14 % до 46 %) при 3 і 10 µM (~150-разовому середньому значенні S_{max} у пацієнтів, які отримують івабрадин у дозі 7,5 мг двічі на день). У серцевих волокнах Пуркінє собак потенційна дія залишалася незмінною аж до концентрації 10 µM. Проаритмогенного впливу не відзначали. Результати визначення гену специфічних калієвих каналів серця (HERG) демонстрували залежну від концентрації блокаду IK_r зі значеннями IC₅₀ для івабрадину та S-18982, рівними 4,85 та 15,8 µM, відповідно (~70- та</p> |



900- разове середнє значення S_{max} у плазмі для івабрадину та S-18982, відповідно, у пацієнтів, які отримують івабрадин у дозі 7,5 мг двічі на день). При врахуванні незв'язаної плазмової фракції (30 %) ці співвідношення зростали до ~244 та ~3000 разів, відповідно. Івабрадин не впливав на ІКс.

In vivo

Електрокардіографічний аналіз незнеухомлених собак породи бігль під час повторних пероральних введень івабрадину впродовж 5 днів у дозах від 0,5 до 15 мг/кг двічі на добу не свідчив про його значний вплив на інтервал QTc чи співвідношення QT/RR аж до застосування найвищої дози, пов'язаної з середнім значенням S_{max} у плазмі, у 134 разів вищим за S_{max} у плазмі пацієнтів, які отримували івабрадин у дозі 7,5 мг двічі на день.

Оборотність серцево-судинних реакцій, що можуть розвиватися після випадкового передозування івабрадину, оцінювали у притомних собак із хронічно вживленими датчиками. Спричинені передозуванням оборотні зростання систолічного артеріального тиску, систолічного та діастолічного тиску лівого шлуночка та $LVdP/dt_{min}$ (середнє значення S_{max} у плазмі у 178 разів перевищувало значення у пацієнтів, які отримували дозу 7,5 мг двічі на день) спонтанно нормалізувалися упродовж 20-60 хв. Єдиною тривалою реакцією була брадикардія, хоча значення ЧСС ніколи не падало нижче 50 уд./хв. Максимальне зменшення ЧСС дорівнювало 25 %. Зменшення ЧСС ефективно та швидко поверталось до норми після застосування ізопреналіну чи добутаміну. Атропін не міг забезпечити стабільну оборотність брадикардії, спричиненої івабрадином.

Очі

Безпеку для зору оцінювали *in vitro* та *in vivo* (шляхом застосування надлишкових фармакологічних доз, що перевищували терапевтичні у 100 разів у дослідженнях *in vitro* та ~40 разів *in vivo*, аж до 4 тижнів). Дослідники не виявили жодних свідчень функціональних чи структурних змін будь-якого шару клітин сітківки. Функція йонної проникності пігментного епітелію сітківки та цілісність щільних зчленувань, від яких дуже залежить бар'єрна функція, не змінювалися. Після перорального введення івабрадину щурам у дозах 6 та 60 мг/кг/добу впродовж 4 тижнів не відзначали дерегуляції апоптозу (запрограмованої смерті клітин, методом TUNEL-аналізу) у клітинах сітківки чи глії, або ультраструктурних змін. Хоча дослідники отримали ці дані у щурів-альбіносів і не враховували зв'язування меланіну з івабрадином та його розподіл у пігментованій судинній оболонці очного яблука, ці результати відповідають даним електронної мікроскопії високопігментованих очних яблук собак після введення високих доз івабрадину впродовж 1 року. При застосуванні техніки фіксації напруги івабрадин індукував залежне від концентрації пригнічення токів у сітківці, закодоване mHCN1 при значенні IC_{50} , рівному 16 μ M.

ЦНС

Одноразові пероральні дози івабрадину до 80 мг/кг не впливали на спонтанну локомоторну активність, час сну, індукованого гексобарбіталом, затримку реакції на біль (випробування на гарячій пластині) та не спричиняли проконвульсивної активності у щурів породи Вістар. Одноразові пероральні дози івабрадину до 59 мг/кг не спричиняли розвитку жодних фізіологічних чи поведінкових реакцій. У щурів (тест Ірвіна) відзначали помірну седацию та незначну гіпотермію впродовж 30 хв. після введення доз 119 та 238 мг/кг.



| | |
|---|--|
| | <p><u>Респіраторна система</u> Одноразові пероральні дози івабрадину 5 мг/кг не впливали на дихальну функцію щурів. У вищих дозах 20 та 80 мг/кг івабрадин спричиняв оборотне зростання частоти дихальних рухів (максимум +17 %), проте не змінював жодних інших респіраторних параметрів.</p> <p><u>Шлунково-кишковий тракт</u> Реакції з боку шлунково-кишкового тракту оцінювали у щурів, які отримували одноразові пероральні дози івабрадину від 5 до 30 мг/кг. У щурів породи Вістар з клемами воротаря шлунка не відзначали впливу на секреторну функцію шлунка. Час шлунково-кишкового транзиту незначно зростає у тих щурів породи Вістар, які не мали доступу до питної води; цей ефект був дозозалежним для всіх доз. При введенні найвищих одноразових пероральних доз 30 мг/кг відзначали деяку ульцерогенну активність, проте інфузії доз 28 мг/кг/добу впродовж 14 днів не впливали на слизову оболонку шлунка.</p> <p><u>Нирки</u> Діурез, електролітний баланс та швидкість гломерулярної фільтрації вимірювали у щурів, яким вводили фізрозчин та одноразові пероральні дози івабрадину 5, 15 і 30 мг/кг. Дослідники відзначали дозозалежне зростання об'єму сечі і значне одночасне збільшення виведення натрію, що мали однакові магнітуди, при введенні двох найвищих доз. Функцію нирок також ретельно контролювали у ході досліджень хронічної токсичності тривалістю до 1 року. Дослідники не відзначали інших впливів на функцію, масу чи гістопатологічні параметри нирок у ході жодних досліджень з рівнями концентрацій, що у 336 разів перевищували концентрації у пацієнтів, які отримували дозу 7,5 мг двічі на день.</p> |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | Фармакодинамічні взаємодії вивчали у ході досліджень одноразових доз у нормальних тваринних моделях. У щурів не відзначали взаємодії з аспірином (яку оцінювали за агрегацією тромбоцитів та ульцерогенною активністю) чи впливу на антикоагулянтну дію варфарину. У собак не відзначали значної взаємодії з ділтіаземом чи дигоксином, при цьому івабрадин обмежував тахікардію, спричинену ізосорбідом динітратом та верапамілом, а також подовження інтервалу PR, спричинене верапамілом. |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Не застосовно. |
| 2) всмоктування | Після перорального введення широкого спектру доз івабрадин швидко та майже повністю всмоктувався з помірною біодоступністю близько 40 % завдяки пресистемному метаболізму. Пікові концентрації у плазмі досягалися вже через 20 хв. у щурів та через 1 год. у собак. Кінетика була лінійною у широкому спектрі доз і не залежала від часу. Вплив статі відзначали лише у щурів, самки демонстрували у середньому втричі вищі концентрації, ніж самці, що узгоджується з пресистемним метаболізмом, оскільки самці щурів демонстрували вищу активність CYP3A4, ніж самки. |
| 3) розподіл | Івабрадин та/або його метаболіти швидко та широко розподілялися у організмі щурів і, меншою мірою, собак. Об'єм розподілу у рівноважному стані дорівнював ~3,4 л/кг у щурів та ~1 л/кг у собак. Зв'язування івабрадину з протеїнами плазми було помірним у всіх видів тварин (від ~50 до 70 %). Мінімальне насичення відзначали у плазмі щурів, кролів та собак при введенні вищих концентрацій (> 250 нг/мл). Зв'язування S-18982 з протеїнами також було помірним (60-80 %) у всіх видів тварин. Найбільшого впливу зазнавала судинна оболонка очного яблука. Дослідники відзначали повільне виведення з пігментованих структур (здебільшого райдужної оболонки, циліарного тіла та хоріоїду), що свідчило про зв'язування з меланіном. Мікроавторадіографія хоріо- |



| | |
|--|--|
| | <p>сітківки щурів демонструвала його локалізацію у хоріоїді, а не у нейросітківці, структурі, позбавленій меланіну. Кількісне визначення івабрадину у очах собак, які отримували препарат впродовж одного року, підтвердило розподіл сполуки у передньому та задньому сегментах ока, у тому числі райдужній оболонці та хоріоїді. Подібну картину відзначали і для метаболіту S-18982. Таке зв'язування було оборотним. Івабрадин розподілявся і в амніотичній рідині вагітних самок щурів та виділявся у їхнє молоко. Враховуючи вищезазначене разом із даними щодо потенційної репродуктивної токсичності, івабрадин не слід приймати у період вагітності та годування груддю.</p> <p>У серці івабрадин та/або його похідні швидко досягали рівноваги з плазмою. Івабрадин та S-18982 не накопичувалися у тканинах серця, про що свідчили низькі (нижчі за межу кількісного визначення) рівні у серці собак після завершення однорічного введення у дозах, що відповідали плазмовим концентраціям, у 50 разів вищим за концентрації у пацієнтів, які отримували високу терапевтичну дозу 7,5 мг двічі на день. Івабрадин та S-18982 не накопичувалися у печінці з часом, про що свідчило визначення у щурів після введення одноразових та повторних пероральних доз впродовж 26 тижнів. До мозку проникала дуже незначна кількість препарату, про що свідчили рівні радіоактивності, еквівалентні максимум 3 % плазмової концентрації після одноразового введення шурам.</p> |
| 4) метаболізм | <p>Івабрадин широко метаболізувався у всіх видів тварин, яких досліджували методом оксидації, опосередкованої CYP450. Відсутність біоперетворення івабрадину (S-енантіомеру) у R-енантіомер демонстрували шури та собаки.</p> <p>Івабрадин не індукував та не інгібував основні ферменти, що метаболізують лікарські засоби.</p> |
| 5) виведення | <p>Загальний плазмовий кліренс у рівноважному стані був помірно високим у щурів (у самців: 66-32 мл/хв./кг від 2,3 до 37 мг/кг/добу; у самок: ~40 мл/хв./кг) та собак (~15 мл/хв./кг), а нирковий кліренс становив до ~5 % загального плазмового кліренсу. Виведення івабрадину відбувалося в основному шляхом метаболізму у печінці.</p> <p>Основний час напіввиведення (кінцева фаза) варіювався від 6 год. у самців до 14 год. у самок щурів, що узгоджувалося з загальним нижчим кліренсом у самок та не було пов'язано з акумуляцією у ході досліджень повторних доз. Основний час напіввиведення у собак (перша експоненціальна фаза) був менше 2 год.</p> <p>Кал був основним шляхом виведення незміненого івабрадину та його метаболітів у щурів та собак. У обох видів більша частина радіоактивності (85-94 %) виводилася впродовж 48 год. Основну частину радіоактивних метаболітів відзначали у плазмі, калі, жовчі та сечі (78-100 %). Дослідники визначили лише незначні кількості незміненої сполуки.</p> |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | <p>Фармакокінетичних досліджень лікарської взаємодії у тварин не проводили.</p> |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | <p>Аналітичну методику рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX-MS/MS) вимірювання нового лікарського засобу для зменшення ЧСС івабрадину та його основного метаболіту S-18982 перехресно валідували у плазмі восьми здорових котів. Далі автори визначали плазмові концентрації після одноразового та повторного введення пероральних доз івабрадину. Залежність індивідуальних плазмових концентрацій від часу для кожного kota використовували для компартментного аналізу за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin».</p> <p>Івабрадин та S-18982 досягали максимальних концентрацій 103,33 та 3,86 нг/мл упродовж 1 год. Після повторного введення значення площі під кривою «плазмова концентрація-час» для івабрадину та S-18982 зростали незначно. Даним для івабрадину та S-18982 найкраще відповідали</p> |



| | |
|---|---|
| | <p>двокомпартментна та однокомпартментна моделі вхідних даних першого порядку та виведення, відповідно. Дослідники комбінували ці моделі, щоб створити єдину 4-компартментну модель, що дозволила описати фармакокінетику івабрадину та S-18982.</p> <p>Результати цього дослідження свідчать, що у здорових котів повторні пероральні дози івабрадину забезпечували плазмові концентрації препарату, придатні для введення з 12-годинними інтервалами. Окрім цього, аналітична методика і комбінована модель вивчення івабрадину / S-18982 дозволили провести подальшу оцінку фармакокінетики та фармакодинаміки івабрадину у котів.</p> |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | <p>Дослідження гострої токсичності проводили у мишей, щурів і собак. У мишей і щурів відзначали такі пов'язані з високими плазмовими концентраціями реакції, як поведінкові зміни та смерть (відзначені мінімальні летальні дози у мишей: ≥ 742 мг/кг перорально, ≥ 56 мг/кг в/в; у щурів: ≥ 557 мг/кг перорально, ≥ 74 мг/кг в/в). У собак відзначали такі реакції, як нейроповедінкові зміни (максимальна стерпна доза у діапазоні від 11 до 22 мг/кг перорально у ході дослідження зі збільшенням доз; 9,3 мг/кг в/в).</p> |
| 2) токсичність у разі повторних введень | <p>Основні дослідження токсичності при введенні повторних доз проводили у щурів та собак. У щурів проводили 6 основних досліджень пероральних доз (2,8-223 мг/кг/добу; три 4-тижневих дослідження, одне 13-тижневе дослідження, одне 26-тижневе дослідження та одне 1-річне дослідження), а також одне дослідження в/в введення (2,3-37 мг/кг/добу; 4-тижневе дослідження). У собак проводили 4 основні дослідження пероральних доз (2-42 мг/кг/добу; одне 4-тижневе дослідження, одне 13-тижневе дослідження, одне 26-тижневе дослідження та одне 1-річне дослідження), а також два дослідження в/в введення (1,9-70 мг/кг/добу; 4-тижневі дослідження).</p> <p><u>Серце</u></p> <p>Такий фармакологічний вплив івабрадину, як зменшення ЧСС, був очевидним вже після вимірювань у ході досліджень найнижчої дози. У серці щурів відзначали фокальні вогнища міокарда.</p> <p>У ході 4-, 13- і 26-тижневих досліджень максимальна доза препарату, що не спричиняла розвитку відзначених побічних реакцій (NOEL/NOAEL) дорівнювала 6-7 мг/кг/добу. Концентрації при таких дозах майже удвічі (у самців) та у 9 разів (у самок) перевищували концентрацію у людини при максимальній терапевтичній дозі 7,5 мг двічі на добу. Автори 1-річного дослідження у щурів не могли встановити значень NOEL/NOAEL, оскільки вплив проявлявся вже у найнижчих дозах 6 мг/кг/добу, що створювали концентрації, у 4 рази (у самців) чи у 10 разів (у самок) вищі за максимальну терапевтичну концентрацію у людини.</p> <p>Основними наслідками, пов'язаними з терапією у собак, були синусна брадикардія, синотріальна блокада, припинення активності синусного вузла, а також атріовентрикулярна блокада першого та другого ступеня. Такі зміни ЕКГ відзначали у дозах, пов'язаних з середніми значеннями Стах у плазмі, що у 20 разів перевищували значення у людини після прийому дози 7,5 мг двічі на день (3 мг/кг/добу; 13-тижневе дослідження). Дослідники також відзначали деякі комплекси шлуночкових чи вентрикулярних екстрасистол у дозах, пов'язаних з середніми значеннями Стах у плазмі, принаймні у 80 разів вищими за значення у людини після прийому дози 7,5 мг двічі на день. Після завершення періодів відновлення дослідники не відзначали жодних змін ЕКГ, пов'язаних із терапією. Впливу на тривалість інтервалу QT, відкоригованого за ЧСС при рівнях Стах, не відзначали.</p> |

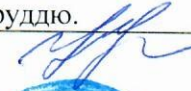



| | |
|--|--|
| | <p><u>Очі</u> Електроретинографічну оцінку (ЕРГ) проводили у рамках 12-місячного дослідження повторних доз у собак (2, 7 чи 24 мг/кг/добу). Через 6 та 12 місяців дослідники відзначали зміни ЕРГ системи колбочок сітківки після введення доз, подібних до очікуваних терапевтичних доз для людини; система поверталася до норми через один тиждень після припинення лікування та впродовж наступних перерв у терапії (до 11 тижнів). У гризунів адаптація до темряви зазнавала впливу лише впродовж кількох перших хвилин. Періоди менше 6 місяців не оцінювали. Електроретинографічні зміни не прогресували після продовження лікування і, як правило, були оборотними впродовж одного тижня після завершення терапевтичного періоду. Дослідники не відзначали офтальмоскопічних чи патологічних змін при проведенні світлової мікроскопії чи трансмісійної електронної мікроскопії у собак, які впродовж одного року отримували дози, що у 70 та 50 разів перевищували дози для людини при прийомі 5 і 7,5 мг двічі на добу. Окрім цього, дослідники не відзначали іншого офтальмологічного і, зокрема, гістопатологічного впливу на очі будь-яких видів тварин у ході будь-якого дослідження.</p> <p><u>Інші органи</u> У ході досліджень повторних доз у щурів та собак відзначали ряд інших незначних реакцій. Ці реакції не стосувалися прийому терапевтичних доз людиною. Іноді відзначали атрофію вилочкової залози та/або зменшення числа лімфоцитів. Ці зміни були нечастими, нестабільними (їх відзначали лише у ході одного з 12 досліджень у щурів та двох з 9 досліджень у собак), розвивалися при багаторазовому збільшенні концентрацій, що досягаються у людини після прийому високих терапевтичних доз, не знаходили підтвердження у ході триваліших досліджень і не були пов'язаними з функціональною імунотоксичністю.</p> |
| 3) генотоксичність: <i>in vitro</i> | За результатами вичерпного огляду та аналізу даних серії випробувань генотоксичності <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> , проведених у відповідності до настанов ІСН, автори не відзначали жодних свідчень мутагенності чи відповідної кластогенної активності. |
| <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | Токсикокінетичні дослідження перорального введення у щурів довели, що концентрації препарату у самок значно перевищували концентрації у самців (значення C _{max} та AUC у самок були у середньому утричі вищими). Концентрації метаболіту S-18982 (AUC та C _{max}) у самок були нижчими, ніж у самців. Після внутрішньовенного введення не відзначали жодних явних гендерних відмінностей. |
| 4) канцерогенність: довгострокові дослідження | Канцерогенний потенціал івабрадину досліджували у мишей та щурів впродовж 104 тижнів. У мишей та щурів не відзначали жодних свідчень канцерогенного впливу, пов'язаного з івабрадином. |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | Не застосовно. |
| додаткові дослідження | Не застосовно. |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | Дослідження репродуктивної та розвиткової токсичності проводили шляхом перорального введення івабрадину мишам та щурам. |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | Івабрадин не впливав на фертильність самців чи самок щурів. |



| | |
|---|---|
| ембріотоксичність | Івабрадин демонстрував ембріотоксичність і тератогенність у щурів і кролів. Ембріотоксичний вплив на щурів включав зростання внутрішньоутробної та постнатальної смертності, а тератогенний вплив на серце дослідники відзначали при системних концентраціях, близьких до концентрацій у пацієнтів, які отримували терапевтичні дози івабрадину. Побічні реакції у кролів включали розвиток трьох плодів з ектродактилією з трьох послідів у ході двох із трьох окремих досліджень; ці плоди принесли самки, які демонстрували 21-разові середні АУС для людини. Внутрішньоутробна і неонатальна смертність також могла бути пов'язаною з потенційно смертельними пороками серця, про що свідчив стан деяких щурят, які померли після народження і мали дефекти перегородки. У світлі цих даних і враховуючи потенційну здатність івабрадину проникати через плаценту та виділятися у материнське молоко, його не слід застосовувати у період вагітності чи годування груддю. |
| пренатальна і постнатальна токсичність | Не застосовно. |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовно. |
| б) місцева переносимість | Місцеву переносимість оцінювали у ході досліджень внутрішньовенного введення, автори яких оцінювали ділянку введення макроскопічним та мікроскопічним методами. Ознак місцевої токсичності не виявили. Окрім цього, потенційний вплив на еритроцити оцінювали <i>in vitro</i> у крові людини. Розчини івабрадину не демонстрували гемолітичного ризику у концентраціях, що використовували у приготуванні розчинів для внутрішньовенного введення (тобто 1 чи 10 мг/мл). |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | |
| антигенність (утворення антитіл) | Антигенність івабрадину не досліджували. |
| імунотоксичність | У ході 4-тижневого дослідження у щурів породи Вістар (3, 16, 90 мг/кг двічі на добу), що включало аналіз лімфоцитів у підгрупах та визначення бляшкоутворюючих клітин за допомогою еритроцитів овець, відзначали відсутність функціональної імунотоксичності івабрадину у дозах до 90 мг/кг двічі на добу. |
| дослідження механізмів дії | Не застосовно. |
| лікарська залежність | Не застосовно. |
| токсичність метаболітів | Не застосовно. |
| токсичність домішок | Домішки івабрадину достатньо оцінили у ході 4-тижневого дослідження токсичності у щурів породи Вістар за допомогою проби Еймса <i>in vitro</i> та мікроядерного тесту <i>in vivo</i> . Генотоксичного потенціалу чи відмінностей профілю безпеки не виявили. |
| інше | Потенційну фототоксичність івабрадину оцінювали <i>in vitro</i> за допомогою аналізу захвату нейтрального червоного у лабораторно вирощених фібропластів мишей Balb/c 3Т3. Результати свідчили про відсутність цитотоксичного впливу після обробки клітин івабрадином у концентраціях до 200 мМ. |



| | |
|---|---|
| <p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p> | <p>У програмі доклінічного фармакологічного вивчення івабрадин описують як селективний інгібітор If-потoku водія ритму серця, залучений до регуляції ЧСС. Така дія призводить до специфічного зменшення ЧСС, що дозволяє забезпечувати ефективний захист серця від ішемії та оглушення міокарда у експериментальних моделях.</p> <p>Вплив на серце стосується лише синусного вузла та не стосується скоротності чи розслаблення лівого шлуночка, серцевої провідності (атріовентрикулярної і внутрішньошлуночкової) чи реполяризації шлуночків.</p> <p>На відміну від бета-блокаторів, івабрадин ефективно обмежував тахікардію, спричинену фізичним навантаженням, зберігаючи адаптацію скоротності міокарда, серцевого викиду, середньої швидкості коронарного кровотоку і судинного опору, відзначену під час фізичних навантажень.</p> <p>Івабрадин не зв'язувався з іншими рецепторами (у тому числі адренергічними, мускаринергічними і серотонергічними). Результати доклінічних досліджень фармакологічних доз не надали свідчень проблем безпеки, що стосувалися б основних життєвих систем організму людини. Специфічні дослідження зору підтвердили, що зорові симптоми, відзначені у клінічних умовах, не свідчили про жодну токсичність івабрадину для очей, а радше вказували на фармакологічний вплив, вторинний до часткового інгібування Ih-потoku у сітківці (що має властивості, спільні з властивостями If-потoku водія ритму).</p> <p>Собаки радше добре переносили передозування івабрадину, а брадикардія легко та швидко оберталася при застосуванні бета-стимуляторів на кшталт ізопреналіну та добутаміну.</p> <p>Результати доклінічних досліджень фармакологічних доз не надали свідчень проблем безпеки, що стосувалися б основних життєвих систем організму людини, у тому числі серцево-судинної, ЦНС, респіраторної, травної та сечовивідної систем чи очей.</p> <p>У ході 4-, 13- і 26-тижневих досліджень повторних доз у щурів та собак максимальна доза препарату, що не спричиняла розвитку відзначених побічних реакцій (NOEL/NOAEL) дорівнювала 6-7 мг/кг/добу. Основними результатами, пов'язаними з терапією у собак, були синусна брадикардія, синотріальна блокада, припинення активності синусного вузла, а також атріовентрикулярна блокада першого та другого ступеня.</p> <p>Доклінічні дані загальноприйнятих досліджень фармакології безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу не свідчили про особливі небезпеки для людини. Дослідження репродуктивної токсичності не надали свідчень впливу івабрадину на фертильність самців і самок щурів.</p> <p>Враховуючи потенціальну здатність івабрадину проникати у плаценту та виділятися у молоко, його не слід застосовувати у періоди вагітності чи годування груддю.</p> |
| <p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> | <p>Підпис: </p> <p>Прізвище: <i>Тришкетова С.М.</i></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

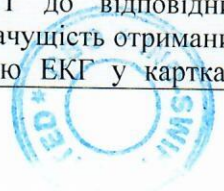
| | | | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): | ІВАСВІФТ 5/7,5 (івабрадин, таблетки по 5 мг/7,5 мг) | | | |
| 2. Заявник | «Інд-Свіфт Лімітед» | | | |
| 3. Виробник | «Інд-Свіфт Лімітед» | | | |
| 4. Проведені дослідження | √ | <u>так*</u> | <input type="checkbox"/> | ні |
| | | *дослідження біоеквівалентності згідно Настанов МОЗ України 42-7.2:2018 для генеричних препаратів | | якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб. Примітка: оскільки ця заява включає дві сили дії препарату Івасвіфт, таблетки по 5/7,5 мг. Обидві сили дії мають лінійний склад, тому біоеквівалентність демонстрували для найвищої сили дії препарату івабрадину, таблеток по 7,5 мг, а нижчу силу дії препарату івабрадину, таблеток по 5 мг, реєстрували за процедурою «біоверифікація». | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | «Фортіс Клінікал Рісерч Лімітед» Протокол №: BE-472-IVAB-2013 Версія 02 від 04 лютого 2014 р. | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Опірне дослідження біоеквівалентності | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 3 18 лютого 2014 р. до 25 лютого 2014 р. | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 26+2 готових пацієнта фактично: 24 пацієнта | | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Дослідження проводили з наступними цілями: Первинна ціль: оцінити біоеквівалентність одноразової дози івабрадину, таблеток по 7,5 мг (що еквівалентно 8,94 мг івабрадину оксалату), виробництва компанії «Інд-Свіфт Лімітед», Індія, у порівнянні з препаратом Прокоралан [®] , таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду), виробництва компанії «Лабораторії Серв'є», Франція, у здорових дорослих добровольців у стані після їди. Вторинна ціль: провести моніторинг безпеки добровольців, які беруть участь у дослідженні івабрадину, таблеток по 7,5 мг (що еквівалентно 8,94 мг івабрадину оксалату), виробництва компанії «Інд-Свіфт Лімітед», Індія, у порівнянні з препаратом Прокоралан [®] , таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду), виробництва компанії «Лабораторії Серв'є». | | | |



| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Проведене дослідження є відкритим, одноцентровим, збалансованим, рандомізованим, перехресним, опірним дослідженням біоеквівалентності івабрадину, таблеток по 7,5 мг (що еквівалентно 8,94 мг івабрадину оксалату), виробництва компанії «Інд-Свіфт Лімітед», Індія, у порівнянні з препаратом Прокоралан®, таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду), виробництва компанії «Лабораторії Серв'є», Франція, після прийому одноразових доз 26 здоровими дорослими добровольцями у стані після їди з двома терапевтичними схемами, двома послідовностями, двома періодами, двома варіантами лікування.</p> |
| 12. Основні критерії включення | <ul style="list-style-type: none"> • Доброволець не дотримувався жодної особливої дієти. • Доброволець (жінка) не була вагітною. • Добровольці віком у межах від 18-45 років (включно), • Якщо доброволець – жінка дітородного віку, вона застосовує прийнятний метод контрацепції чи перенесла хірургічну стерилізацію. Прийнятними методами контрацепції вважали: <ul style="list-style-type: none"> - внутрішньоматкові протизаплідні вироби без системи вивільнення гормонів (встановлені принаймні за 4 тижні до застосування лікарського засобу); - ефективні методи контрацепції чи бар'єрні контрацептиви, наприклад презервативи чи діафрагми у комбінації зі сперміцидним гелем / піною / плівкою / кремом/ супозиторіями чи; - постменопаузальний стан впродовж принаймні 1 року. <p>Постменопаузальний стан підтверджували за відсутністю вагінальних кровотеч впродовж принаймні 1 року.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Діапазон ІМТ від 18,5 до 30,0 кг/м² (включно), маса тіла не менше 50 кг. • Наявність добровільної письмової інформованої згоди з участю у цьому дослідженні. • Нормальний стан здоров'я добровольців підтверджений їхньою історією хвороби, результатами фізикального огляду та лабораторними аналізами, проведеними упродовж 21 днів до початку дослідження. <p>Відхилень від вищезазначених критеріїв не відзначали.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Івабрадин, таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,94 мг івабрадину оксалату).</p> <p>Добровольці приймали одноразову пероральну дозу випробуваного препарату (Т), запиваючи її 240 мл питної води кімнатної температури, під наглядом навчених дослідників через 30 хвилин після початку жирного висококалорійного сніданку.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Вміст діючої речовини: 99,64 % від заявленої кількості івабрадину.</p> <p>Прокоралан®, таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду).</p> <p>Добровольці приймали одноразову пероральну дозу референтного препарату (R), запиваючи її 240 мл питної води кімнатної температури, під наглядом навчених дослідників через 30 хвилин після початку жирного висококалорійного сніданку.</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Вміст діючої речовини: 100,28 % від заявленої кількості івабрадину.</p> <p>Добровольцям повідомили про необхідність утримуватися від прийому будь-яких рецептурних препаратів, що містять інгібітори моноаміноксидази, та інших рецептурних препаратів упродовж 30 днів до першого дня цього дослідження, а також утримуватися від прийому безрецептурних препаратів упродовж 2 тижнів до початку дослідження. Під час скринінгу добровольців попросили не приймати жодних рецептурних чи безрецептурних препаратів до завершення дослідження. Добровольцям рекомендували звертатися до головного дослідника / лікаря телефоном чи особисто перед одночасним прийомом будь-якого лікарського засобу, окрім</p> |






| | |
|---|--|
| | <p>невідкладних випадків. В інтересах безпеки добровольців і дотримання прийнятних стандартів медичної допомоги головний дослідник / лікарі могли призначати лікування на свій розсуд, документуючи його на бланках обліку побічних реакцій та одночасно застосованих лікарських форм.</p> |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p>Первинні параметри: C_{max} та AUC_{0-t} Вторинні параметри: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\% \text{ Extrap}}$, T_{max} у градусах Кельвіна і $T_{1/2}$</p> <p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів випробуваного і референтного препаратів. Значення біоеквівалентності івабрадину при 90 % довірчому інтервалі співвідношень середніх геометричних значень C_{max} і AUC_{0-t} випробуваного і референтного препаратів перебувало у межах від 80,00 до 125,00 %.</p> |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки</p> | <p>Після опитування кожного добровольця складали повну історію хвороби, що включала інформацію про попередні чи теперішні серцево-судинні, респіраторні, офтальмологічні, шлунково-кишкові, ниркові, печінкові, неврологічні, ендокринні, психіатричні, дерматологічні, гематологічні, метаболічні, імунні, пов'язані із терапією та хірургічними втручаннями чи інші захворювання або розлади з'єднувальних тканин, а також скелетно-м'язової, сечостатевої, лімфатичної систем.</p> <p>Лікар проводив клінічний огляд добровольців, що включав оцінку наступних параметрів: загального зовнішнього вигляду, голови, вух, очей, носа, горла, шиї, шкіри, серцево-судинної, респіраторної, шлунково-кишкової, центральної нервової систем, у тому числі випробування координації верхніх та нижніх кінцівок, тремору та мимовільних рухів або інші (за необхідності).</p> <p>У ході дослідження проводили моніторинг всіх добровольців щодо побічних реакцій. У ході кожного періоду добровольців спеціально розпитували про розвиток будь-яких побічних реакцій при госпіталізації, перед прийомом дози та через 0, 5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 і 24 години після прийому. Моніторинг розвитку побічних реакцій перед прийомом дози проводили за 1,5 години до планового часу прийому і через ± 45 хв. після планового часу прийому (за винятком 0,5 години вікно дорівнювало ± 15 хв. від планового часу).</p> <p>У ході кожного періоду реєстрували значення життєвих показників, температури у ротовій порожнині, артеріального тиску у положення сидячи та пульсу у променевої артерії при госпіталізації, перед прийомом дози та через 2, 4, 8, 12 і 24 години після прийому, життєві показники вимірювали упродовж максимум 4 годин після прийому дози у ліжку.</p> <p>Лабораторні аналізи крові, сечі та біохімічних показників повторювали через 24,00 години після прийому дози чи завершення останнього періоду дослідження для всіх добровольців, окрім учасника № 017, який надав зразки 3 березня 2014 р. і був виключений з II періоду дослідження, та учасника № 010, який не повідомив про свою участь у II періоді та пройшов оцінку безпеки 5 березня 2014 р.</p> <p>ЕКГ знімали при госпіталізації, через 1 та 2 години після прийому дози та після завершення кожного періоду дослідження. ЕКГ знімали упродовж ± 45 хв. після планового часу прийому дози.</p> <p>У кожній часовій точці стандартну ЕКГ знімали за допомогою 12 датчиків після 5-хвилинного відпочинку у положенні лежачи. Дослідники переносили значення частоти серцевих скорочень, інтервалу PR, ширини зубців Q, R, S та відкоригованого інтервалу QT до відповідних індивідуальних карток, оцінювали загальну клінічну значущість отриманих ЕКГ та фіксували експертні висновки щодо профілю ЕКГ у картках.</p> |



| | |
|---|---|
| | Значення інтервалу QT розраховували вручну за допомогою коригувальних формул Базетта чи Фридерічіа. |
| 18. Статистичні методи | Статистичний аналіз плазмових концентрацій івабрадину проводили за допомогою системи «SAS» для «Windows» версії 9.2 («Інститут ЕсЕйЕс Інк.», США) та «WinNonlin» версії 5.0.1. Фармакокінетичний та статистичний аналіз проводили для 24 добровольців, які завершили дослідження. Добровольців, виключених із дослідження чи тих, які припинили участь у ньому після прийому дози, не замінювали. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Дослідження проводили за участю здорових дорослих добровольців азійського (індійського) походження. Середній вік, маса тіла, зріст та ІМТ добровольців, які брали участь у дослідженні, становили 27,7 років (діапазон від 21 до 43 років), 61,70 кг (діапазон 54,2 до 72,2 кг), 165,86 см (діапазон від 150,7 до 179,6 см) та 22,62 кг/м ² (діапазон від 19,3 до 28,9 кг/м ²), відповідно. |
| 20. Результати ефективності | <p>При 90 % довірчих інтервалах співвідношення середніх геометричних значень найменших квадратів фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} івабрадину у плазмі відповідали межам прийнятності у стані після їди, тобто від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>90 % довірчі інтервали для C_{max} та AUC_{0-t} відповідали межам від 81,30 до 101,95 % та від 96,06 до 108,91 %, відповідно. 90 % довірчі інтервали для C_{max} та AUC_{0-t} відповідали межам від 80,00 до 125,00 %. Статистична оцінка підтвердила, що значення C_{max} та AUC_{0-t} референтного та випробуваного препарату були порівняними.</p> <p>Враховуючи вищезазначене, випробуваний препарат івабрадин, таблетки по 7,5 мг (що еквівалентно 8,94 мг івабрадину оксалату), виробництва компанії «Інд-Свіфт Лімітед», Індія, був біоеквівалентним препарату Прокоралан®[®], таблеткам по 7,5 мг (що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду), виробництва компанії «Лабораторії Серв'є», Франція, у здорових дорослих добровольців у стані після їди.</p> |
| 21. Результати безпеки | У ході дослідження документували загальну кількість побічних реакцій після прийому обох доз. Один випадок відзначили у добровольця, який прийняв випробуваний препарат (Т), а інший у добровольця, який прийняв референтний препарат (R). Малоімовірно, що ці побічні реакції середньої тяжкості були пов'язаними з випробуваною терапією. Вони минули без ускладнень. |
| 22. Висновок (заключення) | <p>LnAUC_{0-t}</p> <p>Згідно результатів аналізу ANOVA, а саме логарифмічно трансформованих значень AUC_{0-t}, значний періодичний вплив (p = 0,0410) на LnAUC_{0-t} відзначали при 5 % рівні значущості.</p> <p>Такий значний періодичний вплив міг бути спричиненим різним позиціонуванням, часом та ступенем фізичної активності, часом прийому та складом вжитої їжі / напоїв чи температурою води, випитої у ході обох періодів дослідження. Проте дослідники забезпечували подібні експериментальні умови у ході обох періодів, тому жоден з вищезазначених чинників не вважали застосовним до цього дослідження.</p> <p>Фізіологічний стан добровольців, які брали участь у дослідженні, міг змінюватися у ході двох його фаз (періодів), що у свою чергу, могло впливати на значення концентрацій. Окрім цього, всі зразки плазми кожного добровольця з обох періодів аналізували разом у послідовності їх відбору, що виключало можливість аналітичної помилки. Дослідження було збалансованим, рандомізованим і перехресним, у ході кожного періоду приймали випробуваний та референтний препарати, тому малоімовірно, що періодичний вплив міг впливати на порівняння обох препаратів при 90 % довірчому інтервалі.</p> |



| | |
|--|---|
| | <p>Значущість добровольців у послідовності ($p < 0,0001$) може пояснювати вищу варіабельність фізіології добровольців, але малоймовірно, що вона впливала на порівняння обох препаратів при 90 % довірчому інтервалі.</p> <p>LnC_{max} Згідно результатів аналізу ANOVA, а саме логарифмічно трансформованих значень C_{max}, значний послідовний вплив ($p = 0,0264$) на LnC_{max} відзначали при 10 % рівні значущості.</p> <p>Такий значний періодичний вплив міг бути спричиненим різними позиціонуванням, часом та ступенем фізичної активності, часом прийому та складом вжитої їжі / напоїв чи температурою води, випитої у ході обох періодів дослідження. Проте дослідники забезпечували подібні експериментальні умови у ході обох періодів, тому жоден з вищезазначених чинників не вважали застосовним до цього дослідження.</p> <p>Фізіологічний стан добровольців, які брали участь у дослідженні, міг змінюватися у ході двох його фаз (періодів), що у свою чергу, могло впливати на значення концентрацій. Окрім цього, всі зразки плазми кожного добровольця з обох періодів аналізували разом у послідовності їх відбору, що виключало можливість аналітичної помилки. Дослідження було збалансованим, рандомізованим і перехресним, у ході кожного періоду приймали випробуваний та референтний препарати, тому малоймовірно, що періодичний вплив міг впливати на порівняння обох препаратів при 90 % довірчому інтервалі.</p> <p>Значний послідовний вплив міг бути спричиненим ефектом перенесення дії препарату чи лікарської форми за рахунок періодичної взаємодії. Згідно протоколу між двома періодами дослідження ввели 5-денний період виведення, а у зразках, відібраних перед прийомом доз у ході обох періодів, не відзначали концентрацій жодних препаратів. Проте у ході обох періодів дослідники забезпечували подібні експериментальні умови, тому жоден з вищезазначених чинників не вважали застосовним до цього дослідження. Окрім цього, всі зразки плазми кожного добровольця з обох періодів аналізували разом у послідовності їх відбору, що виключало можливість аналітичної помилки.</p> <p>Значущість добровольців у послідовності ($p = 0,0019$) може пояснювати вищу варіабельність фізіології добровольців, але малоймовірно, що вона впливала на порівняння обох препаратів при 90 % довірчому інтервалі.</p> |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | Підпис:  Прізвище:   |