


ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Лерканія [®] , таблетки, вкриті оболонкою, 10 мг та 20 мг (Лерканідипіну гідрохлорид)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <p>Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний до референтного препарату Занідіп[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг виробництва «Рекордаті Індастріа Кіміка е Фармачевтіка С.п.А.», Італія.</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доклінічні дослідження не проводились
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	

антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Зарецька А.В.

 (П. І. Б.)

ЗВІТ про клінічне випробування

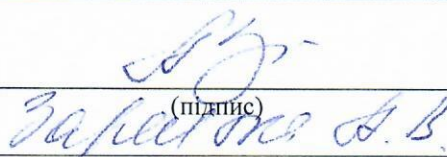
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Лерканія [®] , таблетки, вкриті оболонкою, 10 мг та 20 мг (Лерканидипіну гідрохлорид)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з двома схемами лікування та двома послідовностями, чотирма періодами, повністю реплікативне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Лерканидипіну гідрохлорид 20 мг, таблетки вкриті оболонкою (Спонсор: Фармак Інтернешнл Холдінг ГмбХ, Австрія; Виробник: АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Занідіп [®] , 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Рекордати Індастріа Кіміка е Фармачевтіка С.п.А.», Італія за участю здорових добровольців чоловічої статі при одноразовому прийомі натщесерце. Код клінічного випробування: FK/LRND/20.
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.05.2021 року по 08.07.2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Туреччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 Фактична: 44
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти біодоступність і, таким чином, оцінити біоеквівалентність між тестовим препаратом Лерканидипін гідрохлорид 20 мг, таблетки вкриті оболонкою, виробництва АТ «Фармак» (Україна) і референтним препаратом Занідіп [®] , 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Рекордати Індастріа Кіміка е Фармачевтіка С.п.А.» (Італія) при пероральному

	<p>застосуванні в такому самому дозуванні 48 здоровим добровольцям в стані натщесерце при повторюваному перехресному дизайні дослідження.</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість обох препаратів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, чотирирохперіодне, з двома схемами лікування та двома послідовностями, повністю реплікативне, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності досліджуваного препарату за участю здорових добровольців чоловічої статі при одноразовому прийомі натщесерце з періодом відмивання 7 днів.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки європеїдної раси. 2. Суб'єкти віком від 18 до 55 років (включно) на дату підписання інформованої згоди, підписання якої визначається як початок періоду скринінгу. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) на скринінгу $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг / м², включно. 4. Готовність дотримуватися вимог протоколу та надати письмову інформовану згоду про участь в дослідженні до початку будь-яких пов'язаних із дослідженням процедур. 5. Доступність протягом всього періоду дослідження. 6. Вмотивовані суб'єкти з відсутністю інтелектуальних проблем, які, ймовірно, можуть поставити під сумнів валідність згоди або дотримання вимог протоколу; здатність до адекватної співпраці; здатність розуміти і виконувати вказівки лікаря або його уповноваженого. 7. Задовільна медична оцінка під час скринінгу без клінічно значущих відхилень, що визначається на основі історії хвороби, фізикального огляду, ЕКГ та на основі клінічної лабораторної оцінки (гематологія, біохімія та аналіз сечі), що може впливати на участь суб'єкта в дослідженні або на його здатність завершити дослідження на думку дослідника. 8. Суб'єкти, що погодилися утримуватися від ксантинвмісних продуктів, (наприклад, кави, чаю, коли, енергетичних напоїв, шоколаду тощо) за 48 годин до введення кожного препарату дослідження до часу забору останнього зразка крові під час фармакокінетичних досліджень в кожному періоді дослідження. 9. Суб'єкти, що погодилися утриматися від продуктів, що містять зерна маку за 48 годин до введення кожного препарату дослідження до часу забору останнього зразка крові під час фармакокінетичних досліджень в кожному періоді дослідження. 10. Суб'єкти, що погодилися утримуватися від алкоголю за 48 годин до введення кожного препарату дослідження до часу забору останнього зразка крові під час фармакокінетичних досліджень в кожному періоді дослідження і протягом 48 годин до введення досліджуваного препарату в періоді 4 і до візиту контрольного спостереження. 11. Суб'єкти, що погодилися не вживати і продовжувати утримуватися від вживання звіробію, вітамінів і фітозасобів за 2 тижні до першого прийому препаратів дослідження до часу забору останнього зразка крові під час фармакокінетичних досліджень. 12. Суб'єкти, що погодилися не вживати і продовжувати утримуватися від вживання апельсина, грейпфрута або помела за 2 тижні до першого прийому досліджуваного препарату до часу забору останнього зразка крові під час фармакокінетичних досліджень. 13. Суб'єкти, що погодилися на застосування прийнятних, з медичної точки зору, методів контрацепції протягом усього дослідження і протягом 30 днів після закінчення дослідження. Медично прийнятні методи контрацепції включають використання презервативу з

	партнеркою репродуктивного віку, яка застосовує контрацептиви перорально, гормональний пластир, імплант або ін'єкцію, внутрішньоматкову спіраль або діафрагму зі сперміцидом. Як метод контрацепції можна використовувати повне утримання від статевих стосунків.				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лерканідипін гідрохлорид, 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак». 1 таблетка містить лерканідипіну гідрохлориду 20 мг Пероральний прийом.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Занідіп [®] , 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Рекордати Індастріа Кіміка е Фармачевтіка С.п.А.», Італія 1 таблетка містить лерканідипіну гідрохлориду 20 мг Пероральний прийом.				
15. Супутня терапія	Суб'єктам заборонялось застосовувати супутню терапію.				
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності відбувалася на основі вимірювань (+)-S-лерканідипіну і (-)-R- лерканідипіну в плазмі кров. Визначали наступні фармакокінетичні параметри. Основні параметри: $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} Вторинні параметри: $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , залишкова площа, k_{el} та $t_{1/2}$. Препарати вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ знаходились в межах 0,8000-1,2500 (80,00%–125,00%).				
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), клінічні лабораторні параметри, життєво важливі показники, електрокардіограма (ЕКГ), фізикальне обстеження, вміст наркотичних речовин та котиніну, тест на алкоголь та ПЛР-тести у реальному часі на COVID-19.				
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичного аналізу використовували концентрації препарату (+)-S-лерканідипіну та (-)-R- лерканідипіну в плазмі. Для оцінки C_{max} і AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, t_{max} використовували дисперсійний аналіз (ANOVA). Біоеквівалентність оцінювали за допомогою параметричного підходу для AUC_{0-t} , C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ після логарифмічного перетворення з 90 % параметричним довірчим інтервалом (90 % ДІ), визначеним для співвідношення після ln-перетворення, з використанням залишкової варіабельності, отриманої з ANOVA. t_{max} , залишкову площу, k_{el} (λ_z) та $t_{1/2}$ аналізували описово. Параметри безпеки аналізували описово.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групі були включені добровольці-чоловіки європеїдної раси від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) в межах 18,5-30,0 кг/м ² включно.				
20. Результати ефективності	(-)-R лерканідипін				
		Тест [§] (T)	Референт [§] (R)	T/R співвідношення [§] (%)	90%ДІ [§]

		AUC _{0-t} (г*пг/мл) Mean (SD)	16983.406 (12707.426)	16906.420 (12604.706)	100.52	(93.70, 107.83)
		C _{max} (пг/мл) Mean (SD)	4014.440 (2728.720)	3804.617 (2347.489)	106.34	(96.22, 117.52)
	[¥] Неперетворені описові дані [£] Лог-перетворені дані для співвідношення Референт (R): Занідіп [®] , 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Тест (T): Лерканідипін гідрохлорид, 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою					
	(+)-S-лерканідипін					
			Тест[¥] (T)	Референт[¥] (R)	T/R співвідношення[£] (%)	90% ДІ[£]
		AUC _{0-t} (г*пг/мл) Mean (SD)	18470.253 (10178.559)	18116.612 (9458.721)	103.82	(96.78, 111.38)
		C _{max} (пг/мл) Mean (SD)	5051.022 (2931.534)	4740.998 (2595.998)	108.71	(98.86, 119.54)
	[¥] Неперетворені описові дані [£] Лог-перетворені дані для співвідношення Референт (R): Занідіп [®] , 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Тест (T): Лерканідипін гідрохлорид, 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою					
21. Результати безпеки	<p>19 (39,6%) суб'єктів дослідження, які отримали принаймні одну дозу лерканідипіну, повідомили про 28 небажаних явища (НЯ). У суб'єктів, які отримували і референтний і тестовий препарати, була подібна частота НЯ (31,3% при прийомі референта, 27,1% - досліджуваного препарату). Після прийому референтного препарату спостерігалася дещо вища частота помірних НЯ, тоді як після прийому тестового препарату була дещо вища частота легких НЯ (легкі НЯ: 2,15 референт; 10,4% - тест. Помірні НЯ: 29,2% референт; 16,7% - тест). Небажані явища, про яку повідомлялося, пов'язані із застосуванням обох лікарських засобів дослідження, мали подібну частоту (18,8% референт, 14,6% - тест). Характер побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, зареєстрованих як для референтного, так і для досліджуваного препаратів, відповідав очікуваним небажаним ефектам лерканідипіну згідно з описом характеристик референтного препарату. Найчастішим НЯ після введення препаратів дослідження був головний біль.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p>Грунтуючись на результатах фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Лерканідипін гідрохлорид 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак», Україна, є біоеквівалентним референтному препарату Занідіп[®], 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Рекордати Індастріа Кіміка е Фармачевтіка С.п.А.», Італія).</p>					

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)

 (П. І. Б.)