

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	БІС-АЛІТЕР, капсули тверді по 5 мг/4 мг, 5 мг/8 мг, 10 мг/8 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
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	генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «БІС-АЛІТЕР», капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) за участю здорових добровольців Код дослідження: PRBS-TBE Версія протоколу 1.0 від 18.11.2020				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 28.05.2021 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 21.06.2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 34 здорових добровольця фактична: рандомізовано 34 здорових добровольця				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препаратів «БІС-АЛІТЕР», капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при прийомі натще здоровими добровольцями				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне з двома послідовностями, двома періодами дослідження				
12. Основні критерії включення	- Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження.				

	<ul style="list-style-type: none"> - Стать: чоловіча, жіноча. - Вік: від 18 до 50 років включно. - Індекс маси тіла (ІМТ): ≥ 18.5 кг/м² та ≤ 30 кг/м². - Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного і 70 мм рт. ст. діастолічного включно. - Наявність негативного результату тесту на наявність вірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«БІС-АЛІТЕР», капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для перорального застосування; серія CL0110С.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) для перорального застосування; серія 664406.
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності використано метод, заснований на розрахунку 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ для досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ досліджуваних препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00-125.00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯ/ПР.
18. Статистичні методи	<p>Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.3 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На основі кількісного визначення периндоприлу та бісопрололу в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, K_{el}, $T_{1/2}$, AUC_{res}.</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів наведені показники описової статистики: кількість вимірювань (n), середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), мінімальне значення (Min), максимальне значення (Max) і медіана (Median).</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$ периндоприлу та бісопрололу виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Розраховано коефіцієнти міжсуб'єктної та внутрішньосуб'єктної варіацій для зазначених параметрів.</p> <p>Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної	В дослідженні прийняли участь 20 чоловіків та 14 жінок. Середній вік всіх добровольців – 29.71 (± 8.87) років. Зріст всіх

популяції (стать, вік, раса, тощо)	добровольців знаходився в межах від 152 см до 192 см, в середньому 173.35 (± 10.64) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 44.35 до 95.90 кг, в середньому 70.71 (± 13.18). Індекс маси тіла (в середньому 23.4 (± 3.3) $\text{кг}/\text{м}^2$) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 \text{ кг}/\text{м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$).
20. Результати ефективності	Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$ периндоприлу та бісопрололу знаходяться в межах 80.00-125.00%.
21. Результати безпеки	В ході дослідження не було випадків ПЯ/ПР. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.
22. Висновок (заключення)	Дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «БІС-АЛІТЕР», капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція), проведено в повній відповідності до Протоколу дослідження. Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$ периндоприлу та бісопрололу знаходяться в межах 80.00-125.00%, що свідчить про те, що лікарські препарати «БІС-АЛІТЕР», капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція), біоеквівалентні.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський



Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	БІС-АЛІТЕР, капсули тверді по 5 мг/4 мг, 5 мг/8 мг, 10 мг/8 мг			
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
Для генеричних лікарських засобів не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних доклінічних досліджень.				
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: <i>in vitro</i>	-			

<i>in vivo</i> (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)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський



(підпис)