

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ТЕНЗОКАРД, капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 5 мг/1,5 мг; 10 мг/1,5 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)



Звіт № 1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ТЕНЗОКАРД, капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 5 мг/1,5 мг; 10 мг/1,5 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 «ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) за участю здорових добровольців Код дослідження: АМІН-ТВЕ Версія протоколу 2.0 від 17.07.2020				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 05.09.2020 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 10.11.2020				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 32 здорових добровольця фактична: рандомізовано 32 здорових добровольця				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Оцінка біоеквівалентності препаратів «ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при прийомі натще та після їжі здоровими добровольцями. Вторинна: Вивчення фармакокінетики індапаміду в різних біологічних рідинах (плазма та капілярна кров).				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне з двома послідовностями, чотирма періодами, порівняльне дослідження				

	біоеквівалентності при однократному прийомі натще та однократному прийомі після їжі однократної дози кожного препарату
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження. - 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.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для перорального застосування.
14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії	«АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) для перорального застосування.
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності застосовано метод, заснований на обчисленні 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень (A/B та C/D) параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ індапаміду та C_{max} , $AUC_{(0-72)}$ амлодипіну досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ індапаміду та C_{max} , $AUC_{(0-72)}$ амлодипіну 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 індапаміду в плазмі крові для кожного добровольця, для кожної умови прийому препарату (окремо натще, окремо після прийому їжі) розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, K_{el}, $T_{1/2}$, AUC_{res}.</p> <p>На основі кількісного визначення амлодипіну в плазмі крові для кожного добровольця, для кожної умови прийому препарату (окремо натще, окремо після прийому їжі) розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-72)}$, K_{el}, $T_{1/2}$.</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ індапаміду (плазма крові) та C_{max}, $AUC_{(0-72)}$ амлодипіну виконано багатофакторний дисперсійний аналіз,</p>

	<p>грунтуючись 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. Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ індапаміду (плазма крові) та C_{max}, $AUC_{(0-72)}$ амлодипіну.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>В дослідженні прийняли участь 23 добровольця чоловічої та 9 жіночої статі. Середній вік всіх добровольців – 29.50 (± 9.13) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 156 см до 187 см, в середньому 176.59 (± 7.48) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 57.00 до 98.00 кг, в середньому 76.60 (± 10.13). Індекс маси тіла (в середньому 24.6 (± 2.8) kg/m^2) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 kg/m^2$ та $\leq 30 kg/m^2$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ індапаміду та C_{max}, $AUC_{(0-72)}$ амлодипіну знаходяться в межах 80.00-125.00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯ/ПР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Біоеквівалентність препаратів «ГЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція), доведена.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський</p>  <p>(підпис)</p>

Звіт № 2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ТЕНЗОКАРД, капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 5 мг/1,5 мг; 10 мг/1,5 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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) за участю здорових добровольців при багаторазовому прийомі натще Код дослідження: AMIN-SS Версія протоколу 1.0 від 04.03.2021				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 23.06.2021 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 08.08.2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 28 здорових добровольців фактична: рандомізовано 28 здорових добровольців				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препаратів «ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при багаторазовому прийомі натще здоровими добровольцями				
11. Дизайн клінічного випробування	Перехресний дизайн з двома періодами, двома послідовностями				
12. Основні критерії включення	- Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у				

	<p>дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження.</p> <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	«ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для перорального застосування.
14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії	«АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція) для перорального застосування.
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваних препаратів оцінена для індапаміду.</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності використано метод, заснований на розрахунку 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів $C_{max,ss}$, $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$ для досліджуваних препаратів.</p> <p>Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{max,ss}$, $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$ досліджуваних препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00-125.00%).</p>
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 індапаміду в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, флуктуація.</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів $C_{max,ss}$, $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$ індапаміду 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. Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{max,ss}$, $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В дослідженні прийняли участь 14 добровольців чоловічої та 14 жіночої статі. Середній вік всіх добровольців – 33.11 (±9.90) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 155 см до 194 см, в середньому 172.43 (±8.71) см. Маса тіла всіх

	<p>добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 56.30 до 90.50 кг, в середньому 71.13 (± 8.91). Індекс маси тіла (в середньому 24.0 (± 2.9) $\text{кг}/\text{м}^2$) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 \text{ кг}/\text{м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$).</p>
20. Результати ефективності	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{\text{max,ss}}$, $AUC_{(0-\tau,ss)}$, $C_{\tau,ss}$ індапаміду знаходяться в межах 80.00-125.00%,</p>
21. Результати безпеки	<p>В ході дослідження не було випадків ПЯ/ПР. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Біоеквівалентність препаратів «ТЕНЗОКАРД», капсули з модифікованим вивільненням тверді, по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг», таблетки з модифікованим вивільненням, по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція), доведена.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський</p> 