


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Прамілет [®] , таблетки по 5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 10 мг/20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> так якщо ні, обґрунтувати <p>Лікарський засіб Прамілет[®], таблетки по 5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 10 мг/20 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна є лікарським засобом з фіксованою комбінацією, його біоеквівалентність була доведена у відкритому, збалансованому, рандомізованому, з двома схемами лікування, в дві послідовності, з двома періодами, двосторонньому перехресному дослідженні біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Прамілет[®], таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратами Norvasc[®] tablets 10 mg (амлодипіну 10 мг), виробництва R-Pharm Germany GmbH, Німеччина та Zestril[®] tablets 20 mg (лізиноприлу 20 мг), виробництва Avara Reims Pharmaceutical services, Франція на здорових дорослих добровольцях, натще. Тому доклінічні дослідження для лікарського засобу Прамілет[®], таблетки по 5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 10 мг/20 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна не проводилися.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно
3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно
3) розподіл	не застосовно
4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	не застосовно

3) генотоксичність:	не застосовно
in vitro	не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не застосовно
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовно
додаткові дослідження	не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовно
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не застосовно
ембріотоксичність	не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не застосовно
6) місцева переносимість	не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	не застосовно
імунотоксичність	не застосовно
дослідження механізм дії	не застосовно
лікарська залежність	не застосовно
токсичність метаболітів	не застосовно
токсичність домішок	не застосовно
інше	не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не застосовно
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Прамілет [®] , таблетки по 5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 10 мг/20 мг
2. Заявник	ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в дві послідовності, з двома періодами, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Прамілет [®] , таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратами Norvasc [®] tablets 10 mg (амлодипіну 10 мг), виробництва R-Pharm Germany GmbH, Німеччина та Zestril [®] tablets 20 mg (лізиноприлу 20 мг), виробництва Avara Reims Pharmaceutical services, Франція на здорових дорослих добровольцях, натще. Дослідження: BE/21/054
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний період 27.07.21 – 21.08.21 Біоаналітичний період 03.09.21 – 18.11.21 Біоаналітичний період 17.04.23 – 21.04.23 (оновлення)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 +02 (запасні) Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Мета: Оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Прамілет [®] , таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг) з препаратами Norvasc [®] tablets 10 mg (амлодипіну 10 мг) та Zestril [®] tablets 20 mg

випробування	(лізиноприлу 20 мг). Додаткова мета: Оцінка безпеки та переносимості одноразової дози лікарського засобу Прамілет [®] , таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг) при пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів, натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в дві послідовності, з двома періодами, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози на здорових дорослих добровольцях, натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Готовність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та здатність усвідомлювати природу та мету дослідження; • Бути доступним протягом усього періоду дослідження та дотримуватися вимог дослідження, протоколу; • Здорові, дорослі суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно); • Індекс маси тіла в межах 18,50 – 30,00 кг/м² (обидва включно); • Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження; <p>Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях; • Суб'єкти, які не палять та здатні утриматися від вживання тютюновмісних продуктів принаймні за 72 години до введення дозування та під час відбору проб; • Суб'єкти, які не вживають алкоголь; • Суб'єкти, які мають змогу утримуватися від їжі або напоїв, що містять ксантин або його похідні (наприклад, шоколад, чай, кава або кола), щонайменше за 48 годин до введення дози до останнього відбору зразків у кожному періоді дослідження; • Суб'єкти, які мають змогу утримуватися від вживання грейпфрута або його соку щонайменше за 72 години до дозування до останнього відбору зразків у кожному періоді дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: Прамілет[®], таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг)</p> <p>Спосіб застосування: Після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин до введення дози суб'єкти перорально приймали разову дозу досліджуваного продукту (Прамілет[®]) з 240±2 мл води у вертикальному положенні сидячи.</p> <p>Сила дії: амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат порівняння: Norvasc[®] tablets 10 mg (амлодипіну 10 мг) та Zestril[®] tablets 20 mg (лізиноприлу 20 мг).</p> <p>Доза: 8 мг</p> <p>Спосіб прийому: Після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин до введення дози суб'єкти перорально приймали разову дозу двох препаратів порівняння (Norvasc[®] tablets 10 mg та Zestril[®] tablets 20 mg) з 240±2 мл води у вертикальному положенні сидячи.</p> <p>Сила: амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20 мг</p>
15. Супутня терапія	Жоден із суб'єктів не отримував супутньої терапії протягом усього дослідження
16. Критерії оцінки	Випробуваний продукт вважався біоеквівалентним, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення (T/R) середніх геометричних найменших квадратів на основі Ln-трансформованих первинних параметрів

ефективності	фармакокінетики - C_{max} і AUC_{0-72} для амлодипіну та первинних параметрів фармакокінетики - C_{max} і AUC_{0-t} для лізиноприлу знаходяться в допустимих межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.																														
17. Критерії оцінки безпеки	Виникнення побічних реакцій, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження.																														
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою програмного забезпечення Statistical Analysis - SAS® (SAS Institute Inc., США) Версія 9.4. Відповідно до процедури двох односторонніх тестів Шуірмана на біоеквівалентність, ANOVA проводили на натуральних \log (Ln)-трансформованих фармакокінетичних параметрах C_{max} та AUC_{0-72} для амлодипіну та C_{max} та AUC_{0-t} для лізиноприлу. Непараметричний аналіз T_{max} проводили на неперетворених даних, використовуючи критерій Вілкоксона зі знаковим рангом.																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: азіатська																														
20. Результати ефективності	<p>Співвідношення (T/R), 90% довірчих інтервалів, внутрішньосуб'єктна варіабельність (CV) і потужність для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для амлодипіну (N=12)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Співвідношення (%) (T/R)</th> <th>90% довірчі інтервали</th> <th>Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)</th> <th>Потужність (T/R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$Ln C_{max}$ (нг/мл)</td> <td>99.49</td> <td>92.59 - 106.91</td> <td>9.61</td> <td>99.66</td> </tr> <tr> <td>$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)</td> <td>104.17</td> <td>99.64 - 108.90</td> <td>5.93</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення (T/R), 90% довірчих інтервалів, внутрішньосуб'єктна варіабельність (CV) і потужність для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для лізиноприлу (N=13)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Співвідношення (%) (T/R)</th> <th>90% довірчі інтервали</th> <th>Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)</th> <th>Потужність (T/R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$Ln C_{max}$ (нг/мл)</td> <td>105.67</td> <td>92.32-120.95</td> <td>19.29</td> <td>77.02</td> </tr> <tr> <td>$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)</td> <td>104.86</td> <td>92.44-118.95</td> <td>17.99</td> <td>82.54</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Співвідношення (%) (T/R)	90% довірчі інтервали	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)	Потужність (T/R) (%)	$Ln C_{max}$ (нг/мл)	99.49	92.59 - 106.91	9.61	99.66	$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)	104.17	99.64 - 108.90	5.93	100.00	Параметри	Співвідношення (%) (T/R)	90% довірчі інтервали	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)	Потужність (T/R) (%)	$Ln C_{max}$ (нг/мл)	105.67	92.32-120.95	19.29	77.02	$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)	104.86	92.44-118.95	17.99	82.54
Параметри	Співвідношення (%) (T/R)	90% довірчі інтервали	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)	Потужність (T/R) (%)																											
$Ln C_{max}$ (нг/мл)	99.49	92.59 - 106.91	9.61	99.66																											
$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)	104.17	99.64 - 108.90	5.93	100.00																											
Параметри	Співвідношення (%) (T/R)	90% довірчі інтервали	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV(%)	Потужність (T/R) (%)																											
$Ln C_{max}$ (нг/мл)	105.67	92.32-120.95	19.29	77.02																											
$Ln AUC_{0-72}$ (г*нг/мл)	104.86	92.44-118.95	17.99	82.54																											
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було побічних реакцій.																														
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> 90% довірчі інтервали для відношення (T/R) середніх геометричних найменших квадратів на основі Ln-трансформованих первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} були знайдені в допустимих межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для амлодипіну. 90% довірчі інтервали для відношення (T/R) середніх геометричних найменших квадратів на основі Ln-трансформованих первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} були знайдені в допустимих межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для лізиноприлу. <p>Результати дослідження продемонстрували, що лікарський засіб Прамілет®, таблетки по 10 мг/20 мг (амлодипіну 10 мг та лізиноприлу 20</p>																														

мг) є біоеквівалентним до лікарських засобів Norvasc® tablets 10 mg (амлодіпіну 10 мг) та Zestril® tablets 20 mg (лізиноприлу 20 мг).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

