

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):	ТРИНОМІЯ®	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією	
2) проведені дослідження	так	√ ні якщо ні, обґрунтувати
<p><i>Згідно керівництва ЕМА/СНМР/SWP/258498/2005 з доклінічної розробки для лікарських засобів з фіксованою комбінацією, лікарський засіб фіксованої комбінації, який розробляється та містить активні фармацевтичні інгредієнти для яких є достатній документований людський досвід їх індивідуального та комбінованого застосування, дослідження безпеки на тваринах в цілому не потрібні (СРМР/ЕWР/240/95). Також характеристики окремих компонентів (ацетилсаліцилова кислота / аторвастатин / раміпріл) є добре вивченими, і вони є окремими продуктами, які широко використовуються протягом багатьох років, їх співвідношення користь/ризик належним чином вивчені та встановлені.</i></p>		
2. Фармакологія:		
1) первинна фармакодинаміка	-	
2) вторинна фармакодинаміка	-	
3) фармакологія безпеки	-	
4) фармакодинамічні взаємодії	-	
3. Фармакокінетика:		
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-	<p>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», компанія Acino Group / Швейцарія</p> <p>Бул. В. Гавела 8, Київ, 03124 Україна Тел./факс +38 044 281 23 33 office_ua@acino swiss www.acino.ua</p>

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: in vitro	-
in vivo (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	-
б) 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)



(підпис)

Алла СОРОКОЛЕТОВА

(П. І. Б.)

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 № 1

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТРИНОМІЯ®
2. Заявник	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія Ferrer Internacional, S.A., Spain
3. Виробник	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія Ferrer Internacional, S.A., Spain
4. Проведені дослідження: 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так ні якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	ARA-BEFT-05-FRI/14 Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження, що включає два періоди та дві послідовності, з однократним введенням дози для дослідження впливу їжі на біодоступність капсул з фіксованою комбінацією ТРИНОМІЯ® (аторвастатину 40 мг, рампірилу 10 мг та ацетилсаліцилової кислоти 100 мг) (досліджуваний склад) при прийомі здоровими добровольцями (жінками та чоловіками).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біодоступності (фаза I)

1333283

7. Період проведення клінічного випробування	3 18 травня 2015 по 06 липня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Молдова
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: 48</p> <p>Зарахована: 48</p> <p>Виконана: 48</p> <p>Включено до статистичних аналізів фармакокінетичних даних: 48 досліджуваних для ацетилсаліцилової кислоти та її метаболіту і 47 для агорвастатину, раміприлу та їх метаболітів.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета дослідження: оцінка впливу їжі на лікарський засіб з фіксованою комбінацією ТРИНОМІД® , який було застосовано в одному випадку натще, в іншому – після стандартизованої висококалорійної та жирної їжі (сніданок, який було запропоновано всім суб'єктам за 30 хвилин до прийняття дози).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження, що включає два періоди та дві послідовності, з однократним введенням дози для дослідження біодоступності.</p>
12. Основні критерії включення	<p>В дослідження включалися:</p> <ul style="list-style-type: none"> • чоловіки та жінки, здорові добровольці, старші 18 років; • суб'єкти дослідження, які мали індекс маси тіла $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м², нормальну гематологію, біохімію та аналіз сечі (з невеликими відхиленнями від межі доступних норм, за умови, що значення не вважаються клінічно значущими), відсутність захворювань та патологій; • суб'єкти дослідження, які не палили (більше ніж 2 роки) та погодилися утримуватися від алкоголю, кави та інших продуктів з вмістом метилксантину (чай, кола, енергетики тощо), жувальна гумка, та продукти з вмістом апельсинового чи трейпфрутового соку, настою звіробою за 48 годин до введення досліджуваного препарату і до кінця кожного періоду дослідження; • суб'єкти дослідження в стані зрозуміти характер та цілі дослідження, можливий ризик на який наражаються в процесі дослідження, які дали інформовану згоду; • суб'єкти дослідження жіночої статі, які були в без лактаційному статусі, виконали тест на вагітність, які використовували ефективні методи негормональної контрацепції

	(презервативи, внутрішньо маткових спіралей, контрацептивну губку чи комбінацію цих методів).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією ТРИНОМІЯ®, капсули тверді по 100 мг/40 мг/10 мг. Спосіб застосування: 1 капсула. Шлях введення: перорально, запиваючи приблизно 240 мл води кімнатної температури один раз – натщесерце (T_{fast}) і одноразово під час прийому їжі (T_{fed}).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано.
15. Сукупна терапія	Відсутня.
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біодоступності були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: - <i>Первинні</i> : AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} та C_{max} для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); - <i>Вторинні</i> : T_{max} для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); <u>Додаткові фармакокінетичні параметри</u> : - AUC екстрапольований, %, $T_{1/2}$, та MRT для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); - AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} , AUC екстрапольований, %, $T_{1/2}$, та MRT для орто-гідрокси аторвастатину та саліцилової кислоти (метаболіти); - C_{max} , AUC_{0-72} , T_{max} , $T_{1/2}$ та MRT для пара-гідрокси аторвастатину та раміприлат (метаболіти).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки була проведена по результатам: <ul style="list-style-type: none"> лабораторних показників, а саме (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірусологія під час скринінгу такі як ВІЛ, гепатит В та С); показники життєдіяльності, а саме (систолический та діастолічний тиск, ЧСС, температура тіла, частота дихальних рухів, ЕКГ та інші);
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри: Для порівняння застосованих фармакокінетичних параметрів для кожної вихідної сполуки або метаболіту використовувалися такі процедури:

Для S_{\max} , AUC_{0-1h} , AUC_{0-1} і AUC_{0-72} : ANOVA після логарифмічної трансформації (модель: лікування, послідовність, суб'єкт у межах послідовності та періодів введення), класичні (найкоротші) 90 % довірчі інтервали для внутрішньо-індивідуальних коефіцієнтів та два односторонніх параметричних Т-критерії Шурмана.

Для T_{\max} , $T_{1/2}$, MRT та AUC екстрапольованої, %: описова статистика (середнє арифметичне, середнє гармонічне, середнє геометричне, стандартне відхилення, медіана, діапазон).

Дані щодо метаболітів, а також додаткові фармакокінетичні дані для вихідних сполук надаються лише як допоміжна інформація.

Дані з безпеки:

Для скринінгу клінічних лабораторних параметрів в порівняні з подальшими спостереженням – тест ANOVA.

Для визначення життєво важливих показників під час скринінгу і при подальшому спостереженні - тест ANOVA.

Показники життєвдільності, виміряні до і після прийому препарату - описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення і діапазон).

Для побічних явищ застосовувався тест єдиної пропорції для груп лікування (T_{fed} проти T_{fast}) на частоту суб'єктів, які стикалися з побічними явищами, і частоту побічних явищ.

19. Демографічні показники

Досліджуваної популяції
(стать, вік, раса, тощо)

Зведена статистика демографічних даних представлена в наступній таблиці.

	N = 48	Вік	Вага	Зріст	ІМТ
		(роки)	(кг)	(см)	(кг/м ²)
Середнє	30.46	70.21	171.29	23.9	
Стандартне відхилення	9.09	9.60	8.82	2.48	
Мінімальний	18	48	150	18.9	
Максимальний	47	90	186	29.5	

З 48 зарахованих суб'єктів: 29 чоловіків (60,42 %) та 19 жінок (39,58 %), кавказької раси.

20. Результати ефективності

В дослідженні визначалися первинні параметри такі як: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} and S_{\max} для аторвастатину, рампірилу, ацетилсаліцилової кислоти (основні компоненти), як значення ефективності.

Статистичний аналіз відповідних фармакокінетичних значень (AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} основних діючих речовин таких як аторвастатин, рампірил, ацетилсаліцилова кислота) отриманих в

дослідженні показали, що не було значущих відмінностей даних тестового продукту щодо

аторвостатину та ацетилсаліцилової кислоти (дані речовини мали такий же ступінь впливу в насиченому стані та натще). Їжа мала статистично значущий вплив тільки на фармакокінетичні значення раміпрілу (ступінь впливу після прийому раміпрілу в насиченому стані був нижчий ніж натще).

Первинні фармакокінетичні параметри, які враховуються для оцінки впливу при прийомі їжі

Лікування аторвостатином TEST_{fed} проти TEST_{fasting}

90 % довірчий інтервал для аторвостатину, середнє співвідношення TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступнє:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал		Інтерпретація
		Нижня межа	Верхня межа	
AUC _{0-t}	90.167	84.575	96.129	Відсутність впливу
AUC _{0-inf}	90.878	85.413	96.693	Відсутність впливу

Якщо нижній і верхній довірливий інтервал лежать в межах прийнятого діапазону (80,00-125,00 %), то можна зробити висновок про відсутність впливу при прийомі їжі.

II. Лікування раміпрілом TEST_{fed} проти TEST_{fasting}

90 % довірчий інтервал для раміпрілу, середнє співвідношення TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступнє:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал		Інтерпретація
		Нижня межа	Верхня межа	
AUC _{0-t}	74.010	67.005	81.749	Вплив їжі
AUC _{0-inf}	74.438	67.720	81.821	Вплив їжі

Якщо нижній і верхній довірливий інтервал лежать в межах прийнятого діапазону (80,00-125,00 %), то можна зробити висновок про відсутність впливу при прийомі їжі.

III. Лікування ацетилсаліциловою кислотою TEST_{fed} проти TEST_{fasting}

90 % довірчий інтервал для ацетилсаліцилової кислоти, середнє співвідношення

TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступнє:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал		Інтерпретація
		Нижня межа	Верхня межа	
AUC _{0-t}	91.725	87.346	96.324	Відсутність впливу
AUC _{0-inf}	92.707	88.319	97.314	Відсутність впливу

Якщо нижній і верхній довірчий інтервал лежить в межах прийнятого діапазону (80,00-125,00 %), то можна зробити висновок про відсутність впливу при прийомі їжі.

І. Лікування аторвастатином TEST_{fed} проти TEST_{fasting} значення C_{max}

90% довірчий інтервал для аторвастатину, середнє співвідношення TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступне:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал	
		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	53.432	45.522	62.716

II. Лікування раміприлом TEST_{fed} проти TEST_{fasting} значення C_{max}

90% довірчий інтервал для раміприлу, середнє співвідношення TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступне:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал	
		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	30.866	24.888	38.280

III. Лікування ацетилсаліциловою кислотою TEST_{fed} проти TEST_{fasting} значення C_{max}

90% довірчий інтервал для ацетилсаліцилової кислоти, середнє співвідношення TEST_{fed}/TEST_{fasting} наступне:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (T _{fed} /T _{fast})	90 % довірчий інтервал	
		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	58.138	52.181	64.775

Дані щодо C_{max} розглядалися, як допоміжні дані тільки з описовою метою для оцінки впливу їжі.

21. Результати безпеки

У цьому дослідженні не було смертей, а також ніяких побічних явищ. У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні реакції. Під час цього дослідження було зафіксовано одинадцять (11) небажаних явищ, з яких головний дослідник вважав сім (7) легкими за тяжкістю та тимчасовими; інші чотири (4) побічні явища, які були зафіксованими, були пов'язані з клінічними лабораторними параметрами, виявленими за межами діапазону під час подальшого обстеження у суб'єктів, які відмовилися повернутися для додаткових вимірювань цих параметрів. За відсутності додаткової інформації клінічні показники цих значень не можна було

	<p>оцінити, а також результати тривалість були класифіковані як «невідомі». Побічні явища виникли у восьми (8) із сорока восьми (48) суб'єктів у цьому дослідженні.</p> <p>З 11 загальних побічних явищ 4 були після введення препарату натще (36,36%), а 7 – після введення препарату під час годування (63,64%).</p> <p>Застосований статистичний тест (тест на пропорцію однієї проби) не привів до будь-яких статистично значущих відмінностей щодо безпеки між режимами прийому натще та в ситому стані для досліджуваного препарату.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. Статистичний аналіз відповідних фармакокінетичних даних (AUC_{0-1} і AUC_{0-inf} вихідного аторвастатину, раміпрілу та ацетилсаліцилової кислоти), отриманих у цьому дослідженні, показує, що не спостерігалося значущих відмінностей між прийомом їжі для досліджуваного лікарського засобу та за умов, які були враховані під час збору даних для аторвастатину та ацетилсаліцилової кислоти (досліджуваний препарат досяг подібного ступеня дії натще та після прийому їжі). Їжа мала статистично значущий вплив лише на фармакокінетику раміпрілу (ступінь впливу, досягнутий при введенні досліджуваного препарату після прийому їжі, був нижчий, ніж натще).</p> <p>2. Досліджуваний препарат, який приймався перорально одноразово дорослими здоровими добровольцями чоловіками і жінками, натще та в умовах годування, переносився добре.</p>

Заявник (власник)

реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
Аліна ГОРОЖОКОВА
 (П.І.Б.)

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
протигом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ № 2

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТРИНОМІЯ®
2. Заявник	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія Ferrer International, S.A., Spain
3. Виробник	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія Ferrer International, S.A., Spain
4. Проведені дослідження: 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так ні якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	ARA-BESD-06-FRI/14 Відкрите, рандомізоване, дослідження, що включає чотири періоди та дві послідовності, повністю відтворюване, з однократним введенням дози проведене для оцінки біоеквівалентності капсул з фіксованою комбінацією ТРИНОМІЯ® (аторвастатину 40 мг, раміприлу 10 мг та ацетилсаліцилової кислоти 100 мг) до еквівалентних доз лікарських засобів, що приймаються одночасно Cardyl®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг + Ascovil®, таблетки по 10 мг + Aspirin N®, таблетки по 100 мг (референтний склад), на здорових добровольцях в умовах натще.

1.05.20

6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (фаза I)
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 червня 2015 по 24 вересня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Румунія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 42 Фактична: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження: оцінка біоеквівалентності лікарського засобу з фіксованою комбінацією ТРИНОМІА® в порівнянні з рівними дозами одночасно введених референтних препаратів (Cardu® , таблетки 40 мг + Асовіл® , таблетки 10 мг + Аспірін® Н 100 мг, таблетки). Інша важлива мета: оцінка безпеки введених досліджуваних засобів з метою порівняння їх профілів переносимості.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, дослідження, що включає чотири періоди та дві послідовності, повністю відтворюване, з однократним введенням дози з метою оцінки біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	В дослідження включалися: <ul style="list-style-type: none"> • чоловіки та жінки, здорові добровольці, старші 18 років; • суб'єкти дослідження, які мали індекс маси тіла $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м², нормальну гематологію, біохімію та аналіз сечі (з невеликими відхиленнями від межі доступних норм, за умови, що значення не вважалися клінічно значущими), відсутність захворювань та патологій; • суб'єкти дослідження, які не палили (більше ніж 2 роки) та погодилися утримуватися від алкоголю, кави та інших продуктів з вмістом метилксантину (чай, кола, енергетики тощо), жувальна гумка, та продукти з вмістом апельсинового чи трейнфрутового соку, настою звіробою за 48 годин до введення досліджуваного препарату і до кінця кожного періоду дослідження; • суб'єкти дослідження в стані зрозуміти характер та цілі дослідження, можливий ризик на який наражаються в процесі дослідження, які дали інформовану згоду; • суб'єкти дослідження жіночої статі, які були в без лактаційному статусі, виконали тест на вагітність, які використовували ефективні методи негормональної контрацепції

	(презервативи, внутрішньо маткових спіралі, контрацептивну губку чи комбінацію цих методів).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб фіксованої комбінації ТРИНОМІЯ [®] , капсули тверді по 100 мг/40 мг/10 мг. Спосіб застосування: 1 капсула. Шлях введення: перорально, запиваючи приблизно 240 мл води кімнатної температури.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб Aspirin [®] N, таблетки по 100 мг (ацетилсаліцилова кислота 100 мг), виробник Bayer Bitterfeld GmbH, Німеччина (Референтний зразок 1). Лікарський засіб Acovil [®] , таблетки 10 мг (раміприл 10 мг), виробництва Sanofi – Aventis S.p.A, Італія (Референтний зразок 2). Лікарський засіб Cardyl [®] 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою (40 мг аторвастатину у вигляді тригідрату кальцію солі аторвастатину), виробник Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина (Референтний зразок 3). Шлях введення: перорально, одну таблетку Референтного зразка 1 + одну таблетку Референтного зразка 2 + одну таблетку Референтного зразка 3 запиваючи приблизно 240 мл води кімнатної температури.
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: - AUC ₀₋₁ та C _{max} (як основні) для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); - T _{max} (як вторинний) для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); - AUC екстрапольований, %, AUC _{0-inf} , t _{1/2} , MRT (як додаткові) для аторвастатину, раміприлу та ацетилсаліцилової кислоти (вихідний препарат); - C _{max} та AUC ₀₋₁ , AUC _{0-inf} або AUC ₀₋₇₂ (залежно від аналізу), T _{max} , AUC екстрапольований, % (де застосовується), MRT (константа швидкості елімінації) та t _{1/2} (додаткові фармакокінетичні дані доступні за запитом) для орто-гідрокси аторвастатину, пара-гідрокси аторвастатину, саліцилової кислоти та раміприлагу (метаболіти).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки була проведена по результатам: <ul style="list-style-type: none"> лабораторних показників, а саме (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірусологія під час скринінгу така як ВІЛ, гепатит В та С);

	показники життєдіяльності, а саме (систолический та діастолічний тиск, ЧСС, температура тіла, частота дихальних рухів, ЕКГ, фізичний огляд та інші);
18. Статистичні методи	<p>Первинні фармакокінетичні параметри (для аторвастатину, раміприлу та кислоти ацетилсаліцилової):</p> <p>Для первинних фармакокінетичних параметрів було оцінено середні значення довірчого інтервалу для доведення біоеквівалентності чи критерії масштабування в залежності від масштабу внутрішньосудової екстної варіабільності референтної лікарської форми.</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри (для аторвастатину, раміприлу та кислоти ацетилсаліцилової):</p> <p>Непараметричні методи для T_{max}.</p> <p>Додаткові фармакокінетичні параметри (для аторвастатину, раміприлу та кислоти ацетилсаліцилової):</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів MRT та $t_{1/2}$ було виконане просте порівняння тестового та референтного препарату з використанням моделі ANOVA.</p> <p>Для AUC екстрапольованої, % лише описова статистика.</p> <p>Для всіх додаткових параметрів також була зроблена описова статистика: середнього арифметичного, гармонічного, геометрично SEM (стандартна похибка середньої величини), стандартне відхилення, медіана, діапазон.</p> <p>Для скринінгу клінічних лабораторних параметрів в порівнянні з подальшими спостереженням – тест ANOVA.</p> <p>Для визначення життєвоважливих показників під час скринінгу і при подальшому спостереженні - тест ANOVA.</p> <p>Показники життєдіяльності, виміряні до і після прийому препарату - описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення і діапазон).</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Зведена статистика демографічних даних представлена в наступній таблиці.

N = 42	Вік	Вага	Зріст	ІМТ
	(роки)	(кг)	(см)	(кг/м ²)
Середнє	35.10	74.24	170.60	25.40
Стандартне відхилення	9.62	12.71	10.06	3.02
Мінімальний	18	50	150	18.6
Максимальний	51	104	189	29.9

З 42 зарахованих суб'єктів: 23 чоловіки (54,8 %) та 19 жінок (45,2 %), кавказька раси.

20. Результати ефективності

Для оцінки ефективності використовували порівняння первинних фармакокінетичних значень, які не мали статистично значущої різниці між референтними та тестовим препаратами. Статистичні тести для C_{max} та AUC_{0-1} фармакокінетичних параметрів довели, що критерії біоеквівалентності були досягнуті для аторвастатину, раміприлу та ацетилсалцилової кислоти.

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення (T/R %)	90 % довірчий інтервал		Діапазон прийнятних значень*	
		Верхня межа	Нижня межа	Верхня межа	Нижня межа
Аторвастатин	C_{max} 104,06	95,46	113,43	79,85	125,24
Раміприл	C_{max} 103,84	91,76	117,51	70,92	141,00

Якщо верхня і нижня межі діапазону прийнятності знаходяться в межах прийнятних нормативних критеріїв можна зробити висновок про біоеквівалентність.

*Референтна внутрішньосуб'єктна варіабельність (CV %) розрахована відповідно до EMA, метод A для аторвастатину 30,27 % і з використанням підходу масштабованих меж, нормативний допустимий діапазон становить 79,85 - 125,24 %. Слід зазначити, що 90 % довірчий інтервал середнього геометричного відношення T/R для C_{max} повністю знаходиться в межах стандартного допустимого діапазону 80,00 % - 125,00 %, і тому еквівалентність щодо швидкості поглинання може бути досягнута, навіть якщо розширені межі не застосовуються. Референтна внутрішньосуб'єктна варіабельність (CV %) розрахована відповідно до EMA, метод A для раміприлу 47,62 % і з використанням підходу масштабованих меж, нормативний допустимий діапазон становить 70,92 - 141,00 %. Слід зазначити, що 90 % довірчий інтервал середнього геометричного відношення T/R для C_{max} повністю знаходиться в межах

стандартного допустимого діапазону 80,00 % - 125,00 %, і тому еквівалентність щодо швидкості поглинання може бути досягнута, навіть якщо розширені межі не застосовуються. 90 % довірчий інтервал середнього значення тестового і референтного препарату (Т/Р), лікування Аторвастатином складає:

Фармакокінетичні параметри	Тестове значення (Т/Р)	90 % довірчий інтервал	
		Верхня межа	Нижня межа
Аторвастатин	AUC ₀₋₁	102,71	106,78
Раміприл	AUC ₀₋₁	112,20	119,75
Ацетилсаліцилова кислота	AUC ₀₋₁	107,79	112,08
Ацетилсаліцилова кислота	C _{max}	87,66	94,95

Якщо верхня та нижня довірна межа знаходиться в діапазоні прийнятності 80,00-125,00 %, можна зробити висновок про еквівалентність.

21. Результати безпеки

У цьому дослідженні не було смертей, а також ніяких побічних явищ.

22. Висновок (заключення)

1. Статистичний аналіз відповідних фармакокінетичних даних, отриманих в цьому дослідженні, показує, що тестовий препарат ТРИНОМІЯ®, капсули тверді по 100 мг/40 мг/10 мг (аторвастатину 40 мг, раміприлу 10 мг і ацетилсаліцилової кислоти 100 мг), виробник Fettec International S. A., Іспанія, і спільне введення препаратів Aspirin® N, таблетки по 100 мг (ацетилсаліцилова кислота 100 мг), виробник Bayer Bitterfeld GmbH, Німеччина, Ascovil®, таблетки 10 мг (раміприл 10 мг), виробництва Sanofi – Aventis S.r.l., Італія та Cardyl® 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою (40 мг аторвастатину у вигляді тригідрату кальцію солі аторвастатину), виробник Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина відповідають встановленим критеріям біоеквівалентності.

2. Лікування аторвастатином, раміприлом і ацетилсаліциловою кислотою (як тестовий так і референтний), призначений в одноразовій дозі, перорально дорослим здоровим добровольцям чоловічої і жіночої статі в умовах голодування, добре переноситься.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(дідпис)
Аліда СОРОКОЛЕТОВА
(П. І. Б.)

