

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Кордерія АМ, таблетки по 4 мг/5 мг; 4 мг/10 мг; 8 мг/5 мг; 8 мг/10 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	-
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)	Директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Клим ТИМКО



Звіт №1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Кордерія АМ, таблетки по 4 мг/5 мг; 4 мг/10 мг; 8 мг/5 мг; 8 мг/10 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» АТ «ФАРМАК»				
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 «АМ-АЛІТЕР», таблетки по 8 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) і «БІ-ПРЕСТАРІУМ®», таблетки по 10 мг/10 мг (ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція) за участю здорових добровольців при прийомі однократної дози натще Код дослідження: PERAM-TBE/17 Версія протоколу 1.1 від 12.06.2017				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 03.02.2018 р. Дата завершення клінічного етапу дослідження: 27.03.2018 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 36 здорових добровольців фактична: рандомізовано 36 здорових добровольців				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Оцінка біоеквівалентності препарату «АМ-АЛІТЕР», таблетки по 8 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) і «БІ-ПРЕСТАРІУМ®», таблетки по 10 мг/10 мг (ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція) шляхом порівняльного вивчення їхньої біодоступності при однократному прийомі натще здоровими добровольцями. Вторинна: Вивчення переносимості та безпеки.				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності при однократному прийомі натще				

	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 усі заплановані процедури дослідження. – Стать: чоловіча, жіноча. – Вік: від 18 до 50 років. – Індекс маси тіла (ІМТ): $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг/м}^2$. – Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного та 70 мм рт. ст. діастолічного.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«АМ-АЛПТЕР», таблетки по 8 мг/10 мг для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«БІ-ПРЕСТАРИУМ®», таблетки по 10 мг/10 мг для перорального застосування
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки біоеквівалентності застосовано метод, заснований на обчисленні 90% довірчих інтервалів для відношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max}, $AUC_{(0-t)}$ досліджуваних препаратів.</p> <p>Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max}, $AUC_{(0-t)}$ 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 7.0 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На підставі кількісного визначення периндоприлу в плазмі для кожного добровольця розраховані наступні фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, K_{el}, $T_{1/2}$, AUC_{res}.</p> <p>На підставі кількісного визначення амлодипіну в плазмі для кожного добровольця розраховані наступні фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-72)}$, K_{el}, $T_{1/2}$.</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів наведено 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 $AUC_{(0-t)}$</p>

	<p>для периндоприлу, а також C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-72)}$ для амлодипіну виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження у послідовності, період та 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}, $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу та C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-72)}$ для амлодипіну.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В дослідженні прийняли участь 24 чоловіків та 12 жінок. Середній вік усіх добровольців – 30.06 (\pm 7.84) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 158 см до 188 см, в середньому 173.58 (\pm 8.40) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилася в нормальному діапазоні (від 55.00 до 100.00 кг, в середньому 74.93 (\pm 10.96)) кг). Індекс маси тіла знаходився в межах від 18.80 до 29.50 кг/м² (в середньому 24.86 (\pm 3.18) кг/м²), що відповідає прийнятим нормальним значенням та відповідає вимогам Протоколу дослідження (\geq18.5 кг/м² та \leq30 кг/м²).</p>
20. Результати ефективності	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу і C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-72)}$ для амлодипіну знаходяться в межах 80.00-125.00%.</p>
21. Результати безпеки	<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>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «АМ-АЛІТЕР», таблетки по 8 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «БІ-ПРЕСТАРИУМ®», таблетки по 10мг/10мг (ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція), проведено у повній відповідності до Протоколу дослідження. Аналіз відмінностей між досліджуваними препаратами показав статистично незначущі відмінності у всіх аналізованих фармакокінетичних параметрах, що свідчить про біоеквівалентність досліджуваних препаратів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Клим ТИМКО</p> 