

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності -- номер реєстраційного посвідчення): Кордерія ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг, 8 мг/2,5 мг/10 мг

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження так 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: *in vitro* -

<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)

Директор
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»
Клим ТИМКО



Звіт №1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Кордерія ТРІО, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «ТРИ-АЛІТЕР», таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ТРИПЛІКСАМ®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/2,5 мг/10 мг (ЛІС ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція) за участю здорових добровольців при прийомі однократної дози натще Код дослідження: АМРЕІН-ТВЕ/17 Версія протоколу 2.0 від 05.03.2018
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 18.06.2018 р. Дата завершення клінічного етапу дослідження: 07.08.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 40 здорових добровольців фактична: рандомізовано 40 здорових добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Оцінка біоеквівалентності препаратів «ТРИАЛІТЕР», таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ТРИПЛІКСАМ®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/2,5 мг/10 мг (ЛІС ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція) шляхом порівняльного вивчення їхньої біодоступності при однократному прийомі натще здоровими добровольцями. Вторинна: Вивчення переносимості та безпеки.
11. Дизайн клінічного	Відкрите, рандомізоване з двома періодами, двома

випробування	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 всі 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. – Значення результатів лабораторних показників у межах референтних величин, прийнятих у затвердженій лабораторії, а також значення результатів лабораторних тестів, що оцінені відповідальним дослідником/співдослідником як клінічно незначні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ТРИ-АЛІТЕР, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТРИПЛІКСАМ®, таблетки, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/2,5 мг/10 мг для перорального застосування
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності використовується метод, заснований на розрахунку 90% довірчих інтервалів для відношення середніх геометричних значень T/R параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ для досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу та C_{\max} , $AUC_{(0-72)}$ для індапаміду та амлодипіну, 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	Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США). 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} . На підставі кількісного визначення індапаміду в плазмі для кожного добровольця розраховані наступні фармакокінетичні параметри: C_{\max} , T_{\max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-72)}$, K_{el} , $T_{1/2}$.

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} , $T_{1/2}$.

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).

Для логарифмічно перетворених параметрів C_{\max} і $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу, а також C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-72)}$ для індапаміду та амлодипіну виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження у послідовності, період та препарат. Розраховано коефіцієнти міжесуб'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 індапаміду та амлодипіну.

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

В дослідженні прийняли участь 27 чоловіків та 13 жінок. Середній вік усіх добровольців – 31.70 (\pm 6.77) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 157 см до 188 см, в середньому 174.30 (\pm 7.97) см. Маса тіла всіх добровольців перебувала у нормальному діапазоні (від 54.00 до 104.00 кг, у середньому 77.55 (\pm 12.51) кг). Індекс маси тіла (в середньому 25.44 (\pm 3.17) $\text{кг}/\text{м}^2$) знаходився в межах прийнятих нормальних значень та відповідав вимогам Протоколу 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} , $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу і C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-72)}$ для індапаміду знаходяться в межах 80.00-125.00%.

21. Результати безпеки

В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯ/ПР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.

22. Висновок (заключення)

Дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «ТРИ-АЛІТЕР», таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «ТРИПЛІКСАМ®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/2,5 мг/10 мг (ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВ'С, Франція), проведено у повній відповідності до Протоколом дослідження. Аналіз відмінностей між досліджуваними препаратами показав статистично незначущі відмінності у всіх аналізованих фармакокінетичних параметрах. Обчислені 90% довірчі

інтервали для відносин середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ для периндоприлу та C_{max} , $AUC_{(0-72)}$ для індапаміду та амлодипіну знаходяться в межах 80.00–125.00%, що свідчить про те, що препарати «ТРИ-АЛТЕР», таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна), та «ТРИПЛІКСАМ®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/2,5 мг/10 мг (LÉ LABORATOIRES SERVICES, Франція), біоеквівалентні.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Директор
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»
Клим ТИМКО

