

	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):	АМАРІТОН / АМАРНУТОН
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб однокомпонентний
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) всмоктування	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей

	під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) місцева переносимість	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено

	нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Фармакодинаміка, фармакокінетичні та токсикологічні властивості Флекаїніду ацетат добре відомі. Огляд доклінічних даних ґрунтується на інформації, що викладена у кількох наукових базах даних та публікаціях і стосується Флекаїніду ацетат.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)
АТ «Чайкафарма Високоякісні
лікарські засоби», Болгарія в Україні
(відповідно до доручення від 01.05.2022 року)



Л.М.Шадлун

	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 про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	АМАРИТОН / AMARHYTON
2. Заявник	АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria
3. Виробник	Лабораторіос Ликонза, С.А., Іспанія Laboratorios Liconsa, S.A., Spain <i>(виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль якості, контроль серії)</i> МАНАНТІАЛ ІНТЕГРА, С.Л.Ю., Іспанія MANANTIAL INTEGRA, S.L.U., Spain <i>(альтернативний виробник, який відповідає за вторинне пакування)</i> Лабораторіо Ечеварне, С.А., Іспанія Laboratorio Echevarne, S.A., Spain <i>(альтернативний виробник, що відповідає за тестування)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria Санкт Петербург 53, 4000 Пловдив/ Sankt Peterburg 4000 Plovdiv, Bulgaria <i>(первинне та вторинне пакування та контроль серії)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria 1172, м.Софія, бул. Г.М.Димітров, № 1/ 1, G.M. Dimitrov Blvd., 1172 Sofia <i>(відповідає за випуск серії)</i>
4. Проведені випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, що застосовується	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двоперіодне, перехресне, контрольоване, з блочним рандомізуванням, дослідження біоеквівалентності при застосуванні однієї дози лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 200 мг (Досліджувана лікарська форма) відносно рівної дози лікарської форми порівняння, у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі після вживання їжі. Two periods, cross-over, controlled, block randomized, single dose bioequivalence study of Flecainide 200 mg prolonged release capsules (test formulation) vs. equal dose of reference formulation in healthy male and female volunteers, in fed conditions FLE-BEFL-03-LIC/07, EudraCT 2008-000255-97

6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	19.02. 2010 – 22.03.2010
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Румунія
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета дослідження полягала у вивченні біоеквівалентності Досліджуваної лікарської форми Флекаїніду після застосування одноразової пероральної дози 200 мг відповідно до рівної дози Лікарської форми порівняння, які вводили здоровим добровольцям, після вживання їжі.</p> <p>Тестування досліджуваної біоеквівалентності ґрунтувалося на рівнях флекаїніду у плазмі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Двоперіодне, двопослідовне, перехресне, рандомізоване, контрольоване дослідження біоеквівалентності. Госпіталізація пацієнтів відбувалася починаючи з вечора перед днем введення до 26 годин після введення. Продовження дослідження відбулося шляхом подальшого відвідування стаціонару через заплановані проміжки часу для отримання останніх зразків.</p> <p>Застосування ЛЗ: одна доза лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) або одна доза лікарського засобу ФЛЕКАІН, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, (Лікарська форма порівняння).</p> <p>Зразки крові: до введення дози (час 0,0) та через 4,0; 8,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0; 19,0; 20,0; 21,0; 22,0; 22,0; 23,0; 24,0; 25,0; 26,0; 28,0; 30,0; 36,0; 48,0; 60,0; 72,0; 96,0; 120,0 та 144,0 години після введення дози після кожного введення.</p> <p>Період вимивання: 14 діб.</p> <p>Аналітичний метод: Визначення флекаїніду методом ВЕРХ-МС/МС</p> <p>Релевантні фармакокінетичні параметри: AUC_{0-t}, C_{max}.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 29; які не палили або палили у минулому; з нормальним аналізом крові, які здатні дати формальну поінформовану згоду та погодитися дотримуватися вимог протоколу
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїн, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури
15. Супутня терапія	Ні
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: ФЛЕКАЇНІД C_{max} , AUC_{0-t} (як основний); T_{max} (як вторинний), AUC_{0-inf} , $\%AUC_{extra}$, MRT і $T_{1/2}$ (як додаткові)
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані/ Показники життєдіяльності / Побічні реакції
18. Статистичні методи	<p>Для флекаїніду використовували наступну процедуру:</p> <p>Для C_{max}, AUC_{0-inf} та AUC_{0-t}: ANOVA після логарифмічного перетворення (модель: лікування, послідовності, пацієнти та періоди введення), класичний (найкоротший) 90% довірчий інтервал для внутрішньоіндивідуальних співвідношень і двосторонній параметричний T-критерій Шуірмана.</p> <p>Для T_{max}, Критерію Вілкоксона для зв'язкових вибірок</p> <p>Для MRT і $T_{1/2}$, ANOVA після логарифмічного перетворення</p> <p>Описова статистика була виконана для всіх фармакокінетичних параметрів: середнього арифметичного, середнього гармонічного, середнього геометричного, стандартної помилки середнього значення, стандартного відхилення, медіани, діапазону.</p> <p>Для скринінгу клінічних лабораторних параметрів у порівнянні з подальшим спостереженням тест ANOVA</p> <p>Для визначення показників життєдіяльності під час скринінгу та подальшого спостереження тест ANOVA</p> <p>Показники життєдіяльності, виміряні до та після введення дози, описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення та діапазон)</p> <p>Для побічних реакцій було застосовано єдиний пропорційний тест для групового лікування частоти пацієнтів, у яких виникли побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; ІМТ від 19 до 29; які не палять або палили у минулому.
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри</p> <p>Середні фармакокінетичні параметри флекаїніду після введення Досліджуваної лікарської форми (Д) та Лікарської форми порівняння (П) були наступними:</p>

Лікування = П																						
	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (Години)	AUC_{0-t} (нг/мл*год)	AUC_{0-inf} (нг/мл*год)	$AUC\%_{extra}$ (%)	$T_{1/2}$ (Години)	MRT (Години)															
Середнє значення	123,833	19,280	4715,369	4757,752	0,971	14,096	31,377															
Станд. Відхилення (SD)	47,727	4,841	2010,085	2021,710	0,542	3,755	5,173															
Коеф. Варіації (CV)	38,541	25,108	42,493	42,493	55,747	26,638	16,488															
Лікування = Д																						
	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (Години)	AUC_{0-t} (нг/мл*год)	AUC_{0-inf} (нг/мл*год)	$AUC\%_{extra}$ (%)	$T_{1/2}$ (Години)	MRT (Години)															
Середнє значення	116,124	15,930	4594,698	4632,871	0,917	14,123	30,084															
Станд. Відхилення (SD)	42,035	7,008	2064,600	2071,866	0,386	3,482	4,843															
Коеф. Варіації (CV)	36,198	43,996	44,934	44,721	42,081	24,655	16,097															
<p>Порівняння біоеквівалентності, головні параметри: Лікування Д проти П</p> <p>Середні співвідношення значення 90% довірчих інтервалів Д/П для флекаїніду були:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Назва тесту</th> <th>Параметр</th> <th>Величина показника (Д/П)</th> <th>Нижче 90% ДІ</th> <th>Вище 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Класичний 90% ДІ</td> <td>AUC_{0-t}</td> <td>96,517</td> <td>92,215</td> <td>101,020</td> </tr> <tr> <td>Класичний 90% ДІ</td> <td>C_{max}</td> <td>94,055</td> <td>89,408</td> <td>98,944</td> </tr> </tbody> </table>								Назва тесту	Параметр	Величина показника (Д/П)	Нижче 90% ДІ	Вище 90% ДІ	Класичний 90% ДІ	AUC_{0-t}	96,517	92,215	101,020	Класичний 90% ДІ	C_{max}	94,055	89,408	98,944
Назва тесту	Параметр	Величина показника (Д/П)	Нижче 90% ДІ	Вище 90% ДІ																		
Класичний 90% ДІ	AUC_{0-t}	96,517	92,215	101,020																		
Класичний 90% ДІ	C_{max}	94,055	89,408	98,944																		
21. Результати безпеки	<p>Дев'ять побічних реакцій, з яких 8 легкого ступеня і одна середнього ступеня тяжкості, виникли у 5 пацієнтів дослідження. Це були не серйозні ПР. Добровольці, які зіткнулися з побічними реакціями, повністю одужали до закінчення дослідження.</p> <p>Тест-аналіз ANOVA клінічних лабораторних параметрів після спостереження порівняно зі скринінгом виявив 3 статистично значущі відмінності щодо більш низьких значень загального білірубіну, глюкози в плазмі та калію та одну статистично значущу відмінність щодо більш високого значення натрію при подальшому спостереженні порівняно зі скринінгом. Результати порівняння ANOVA основних показників життєдіяльності під час подальшого спостереження та скринінгу виявили 3 статистично значущі відмінності щодо нижчих значень САТ (систоличного артеріального тиску), ДАТ</p>																					

	<p>(діастолічного артеріального тиску) і ЧСС (частоти серцевих скорочень).</p> <p>Застосований статистичний тест (пропорційний тест однієї вибірки) не підтвердив жодних статистично значущих відмінностей між Досліджуваною лікарською формою і Лікарською формою порівняння лікуванням щодо частоти пацієнтів, які мали побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
22. Висновки	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у даному дослідженні, показує, що обидві лікарські форми, що містять ФЛЕКАЇНІД (Флекаїнід, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) та ФЛЕКАЇН, капсули пролонгованої дії по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція (Лікарська форма порівняння)) є біоеквівалентними. Дві процедури, під час яких лікарські форми застосовувалися перорально в одноразовій дозі добровольцям чоловічої і жіночої статі в умовах після вживання їжі, добре переносилися всіма пацієнтами, що брали участь.</p>

**Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)
АТ «Чайкафарма Високоякісні
лікарські засоби», Болгарія в Україні
(відповідно до доручення від 01.05.2022 року)**



Л.М.Шадлун

	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 про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	АМАРІТОН / АМАРНУТОН
2. Заявник	АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria
3. Виробник	Лабораторіос Ліконса, С.А., Іспанія Laboratorios Liconsa, S.A., Spain <i>(виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль якості, контроль серії)</i> МАНАНТІАЛ ІНТЕГРА, С.Л.Ю., Іспанія MANANTIAL INTEGRA, S.L.U., Spain <i>(альтернативний виробник, який відповідає за вторинне пакування)</i> Лабораторіо Ечеварне, С.А., Іспанія Laboratorio Echevarne, S.A., Spain <i>(альтернативний виробник, що відповідає за тестування)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria Санкт Петербург 53, 4000 Пловдив/ Sankt Peterburg 4000 Plovdiv, Bulgaria <i>(первинне та вторинне пакування та контроль серії)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria 1172, м.Софія, бул. Г.М.Димітров, № 1/ 1, G.M. Dimitrov Blvd., 1172 Sofia <i>(відповідає за випуск серії)</i>
4. Проведені випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, що застосовується	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двоперіодне, перехресне, контрольоване, з блочним рандомізуванням, дослідження біоеквівалентності при застосуванні однієї дози лікарського засобу Флекаїнід, капсули з пролонгованим вивільненням по 200 мг (Досліджувана лікарська форма) виробництва Лабораторіос Ліконса, С.А., Іспанія, відносно рівної дози лікарської форми порівняння, у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах застосування натщесерце. TWO-PERIODS, CROSS-OVER, CONTROLLED, BLOCK RANDOMIZED, SINGLE DOSE BIOEQUIVALENCE STUDY OF FLECAINIDE 200 mg PROLONGED RELEASE CAPSULES (TEST

	<p>FORMULATION – LABORATORIOS LICONSA S.A. - SPAIN) vs. EQUAL DOSE OF REFERENCE FORMULATION IN HEALTHY MALE AND FEMALE VOLUNTEERS, IN FASTING CONDITIONS</p> <p>F01-BESD-06-LSA/08</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	12.11.2009 – 22.12.2009
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Республіка Молдова
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	44
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета дослідження полягала у вивченні біоеквівалентності Досліджуваної лікарської форми Флекаїнід після застосування одноразової пероральної дози 200 мг відповідно до рівної дози Лікарської форми порівняння, які вводили здоровим добровольцям, в умовах застосування натщесерце.</p> <p>Тестування досліджуваної біоеквівалентності ґрунтувалося на рівнях флекаїніду у плазмі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Двоперіодне, двопослідовне, перехресне, з блочним рандомізуванням, дослідження при застосуванні однієї дози лікарського засобу. Госпіталізація пацієнтів відбувалася починаючи з вечора перед днем введення до 36 годин після введення. Продовження дослідження відбулося шляхом подальшого відвідування стаціонару через заплановані проміжки часу для отримання останніх зразків.</p> <p>Застосування ЛЗ: одна доза лікарського засобу Флекаїнід, капсули, пролонгованої дії по 200 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) або одна доза лікарського засобу Флекаїне (FLECAÏNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, (Лікарська форма порівняння).</p> <p>Зразки крові: до введення дози (час 0,0) та через 4,0; 8,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0; 19,0; 20,0; 21,0; 22,0; 22,0; 23,0; 24,0; 25,0; 26,0; 28,0; 30,0; 36,0; 48,0; 60,0; 72,0; 96,0; 120,0 та 144,0 години після введення дози після кожного введення.</p> <p>Період вимивання: 14 діб Аналітичний метод: Визначення флекаїніду методом ВЕРХ-МС/МС</p> <p>Релевантні фармакокінетичні параметри: AUC_{0-t}, C_{max}</p>
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 29; які не палять або палили у минулому; з нормальним аналізом крові, які здатні дати формальну поінформовану згоду та погодитися дотримуватися вимог протоколу

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 200 мг, виробництва Laboratorios Liconza, S.A., Іспанія, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїне (FLECAÏNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури
15. Супутня терапія	Ні
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: ФЛЕКАЇНІД C_{max} , AUC_{0-t} (як основний); AUC_{0-inf} , T_{max} (як вторинний), $\%AUC_{extra}$, MRT і $T_{1/2}$ та Kel (як додаткові)
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані/ Показники життєдіяльності / Побічні реакції
18. Статистичні методи	<p>Для флекаїніду використовували наступну процедуру:</p> <p>Для C_{max}, AUC_{0-inf} та AUC_{0-t}: ANOVA після логарифмічного перетворення (модель: лікування, послідовності, пацієнти та періоди введення), класичний (найкоротший) 90% довірчий інтервал для внутрішньоіндивідуальних співвідношень і двосторонній параметричний Т-критерій Шуірмана.</p> <p>Для T_{max}, Критерію Вілкоксона для зв'язкових вибірок</p> <p>Для MRT і $T_{1/2}$ та Kel, ANOVA після логарифмічного перетворення</p> <p>Описова статистика була виконана для всіх фармакокінетичних параметрів: середнього арифметичного, середнього гармонічного, середнього геометричного, стандартної помилки середнього значення, стандартного відхилення, медіани, діапазону.</p> <p>Для скринінгу клінічних лабораторних параметрів у порівнянні з подальшим спостереженням тест ANOVA</p> <p>Для визначення показників життєдіяльності під час скринінгу та подальшого спостереження тест ANOVA</p> <p>Показники життєдіяльності, виміряні до та після введення дози, описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення та діапазон)</p> <p>Для побічних реакцій було застосовано єдиний пропорційний тест для групового лікування частоти пацієнтів, у яких виникли побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; ІМТ від 19 до 29; які не палять або палили у минулому.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри Середні фармакокінетичні параметри флекаїніду після введення

Досліджуваної лікарської форми (Д) та Лікарської форми порівняння (П) були наступними:

Лікування = П

	C_{max} ; (нг/мл)	T_{max} (Години)	AUC_{0-t} (нг/мг* год)	AUC_{0-inf} (нг/мг* год)	$AUC\%_{extra}$ (%)	$T_{1/2}$ (Год)	MRT (Год)	Кел (л/год)
Середнє значення	109.843	25.452	4169.931	4218.955	1.300	12.687	33.286	0.057
Станд. Відхилення (SD)	40.481	5.886	1767.698	1669.636	0.948	2.741	4.064	0.012
Коеф. Варіації (CV)	36.854	23.125	39.993	39.575	72.885	21.603	12.284	20.226

Лікування = Д

	C_{max} ; (нг/мл)	T_{max} (Години)	AUC_{0-t} (нг/мг* год)	AUC_{0-inf} (нг/мг* год)	$AUC\%_{extra}$ (%)	$T_{1/2}$ (Год)	MRT (Год)	Кел (л/год)
Середнє значення	122.373	18.952	4412.002	4448.395	0.949	12.284	28.487	0.059
Станд. Відхилення (SD)	46.978	7.136	1726.545	1726.005	0.584	2.675	4.379	0.011
Коеф. Варіації (CV)	38.389	37.653	93.133	28.801	61.517	21.776	15.373	19.212

Порівняння біоеквівалентності, головні параметри:
Лікування Д проти П

Середні співвідношення значення 90% довірчих інтервалів Д/П для флекаїніду були:

Назва тесту	Параметр	Величина показника (Д/П)	Нижче 90% ДІ	Вище 90% ДІ
Класичний 90% ДІ	AUC_{0-t}	106.079	99.349	113.265
Класичний 90% ДІ	C_{max}	112.169	105.305	119.481

21. Результати безпеки

7 побічних реакцій, з яких 1 легкого ступеня і 6 середнього ступеня тяжкості, виникли у 7 пацієнтів дослідження. Це були не серйозні ПР. Добровольці, які зіткнулися з побічними реакціями, повністю одужали до закінчення дослідження.

Тест-аналіз ANOVA клінічних лабораторних параметрів після спостереження порівняно зі скринінгом виявив 3 статистично значущі відмінності щодо більш низьких значень гемоглобіну, еритроцитів і гематокриту та 5 статистично значущих відмінностей щодо більш високих значень загального білірубину, хлориду, креатиніну, калію та натрію під час подальшого спостереження порівняно зі скринінгом.. Результати порівняння

	<p>ANOVA основних показників життєдіяльності під час спостереження та скринінгу не виявили статистично значущих відмінностей під час спостереження та скринінгу.</p> <p>Застосований статистичний тест (пропорційний тест однієї вибірки) не підтвердив жодних статистично значущих відмінностей між Досліджуваною лікарською формою і Лікарською формою порівняння лікуванням щодо частоти пацієнтів, які мали побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
22. Висновки	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у даному дослідженні, показує, що обидві лікарські форми, що містять ФЛЕКАЇНІД (Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 200 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) та Флекаїне (FLECAÏNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 200 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція (Лікарська форма порівняння)) є біоеквівалентними. Дві процедури, під час яких лікарські форми застосовувалися перорально в одноразовій дозі добровольцям чоловічої і жіночої статі в умовах застосування натщесерце, добре переносилися всіма пацієнтами, що брали участь.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення) АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія в Україні (відповідно до доручення від 01.05.2022 року)



Л.М.Шадлун

	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 про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	АМАРИТОН / AMARHYTON
2. Заявник	АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria
3. Виробник	Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія Laboratorios Liconsa, S.A., Spain <i>(виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль якості, контроль серії)</i> МАНАНТІАЛ ІНТЕГРА, С.Л.Ю., Іспанія MANANTIAL INTEGRAL, S.L.U., Spain <i>(альтернативний виробник, який відповідає за вторинне пакування)</i> Лабораторіо Ечеварне, С.А., Іспанія Laboratorio Echevarne, S.A., Spain <i>(альтернативний виробник, що відповідає за тестування)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria Санкт Петербург 53, 4000 Пловдив/ Sankt Peterburg 4000 Plovdiv, Bulgaria <i>(первинне та вторинне пакування та контроль серії)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria 1172, м.Софія, бул. Г.М.Димітров, № 1/ 1, G.M. Dimitrov Blvd., 1172 Sofia <i>(відповідає за випуск серії)</i>
4. Проведені випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, що застосовується	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Двоперіодне, перехресне, контрольоване, з блочним рандомізуванням, дослідження біоеквівалентності при застосуванні лікарського засобу Флекаїнід, капсули з пролонгованим вивільненням по 100 мг (Досліджувана лікарська форма) відносно рівної дози лікарської форми порівняння, у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах застосування натщесерце. TWO PERIODS, CROSS-OVER, CONTROLLED, BLOCK RANDOMIZED, MULTIPLE DOSE BIOEQUIVALENCE STUDY OF FLECAINIDE 100 mg PROLONGED RELEASE CAPSULES, (TEST

		FORMULATION) vs. EQUAL DOSE OF REFERENCE FORMULATION IN HEALTHY MALE AND FEMALE VOLUNTEERS, IN FASTING CONDITIONS FLE-BEMD-04-LIC/07
6. Фаза клінічного випробування		Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування		08.03.2010 – 15.04.2010
8. Країни, де проводилось клінічне випробування		Республіка Молдова
9. Кількість досліджуваних пацієнтів		36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування		Мета дослідження полягала у вивченні біоеквівалентності Досліджуваної лікарської форми Флекаїнід 100 мг відповідно до рівної дози Лікарської форми порівняння, які вводили здоровим добровольцям чоловічої та жіночої статі, в умовах застосування натщесерце. Тестування досліджуваної біоеквівалентності ґрунтувалося на рівнях флекаїніду у плазмі.
11. Дизайн клінічного випробування		Двоперіодне, перехресне, з блочним рандомізуванням, дослідження біоеквівалентності при застосуванні багатьох доз. Госпіталізація пацієнтів відбувалася починаючи з вечора перед днем введення до 24 годин після останнього введення кожного періоду. Продовження дослідження відбулося шляхом подальшого відвідування стаціонару через заплановані проміжки часу для отримання останніх зразків. Застосування ЛЗ: одна доза лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) або одна доза лікарського засобу Флекаїне (FLECAİNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, (Лікарська форма порівняння). Зразки крові: до введення дози (час 0,0) у дні з 1 по 5 і лише в день 5 через 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0; 15,0; 16,0; 17,0; 18,0; 19,0; 20,0; 21,0; 22,0; 23,0 і 24,0; 8,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0; 19,0; 20,0; 21,0; 22,0; 22,0; 23,0; 24,0; 25,0; години після введення дози після кожного введення. Період вимивання: 14 діб Аналітичний метод: Визначення флекаїніду методом ВЕРХ-МС/МС Релевантні фармакокінетичні параметри: AUC ₀₋₂₄ , %ptf.
12. Основні критерії включення		Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 29; які не палять або палили у минулому; з нормальним аналізом

	крові, які здатні дати формальну поінформовану згоду та погодитися дотримуватися вимог протоколу
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва Laboratorios Liconza, S.A., Іспанія, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одну дозу лікарського засобу Флекаїне (FLECAİNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція, вводили перорально разом із 200 мл слабогазованої води кімнатної температури
15. Супутня терапія	ні
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: ФЛЕКАЇНІД AUC ₀₋₂₄ , %ptf (як основний); T _{max} (як додатковий), C _{ssmax} , C _{ssmin} , % коливання, C _{середнє} (як додатковий)
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані/ Показники життєдіяльності / Побічні реакції
18. Статистичні методи	<p>Для флекаїніду використовували наступну процедуру:</p> <p>Для AUC₀₋₂₄, %ptf, C_{ssmax}, C_{ssmin}: ANOVA після логарифмічного перетворення (модель: лікування, послідовності, пацієнти та періоди введення), класичний (найкоротший) 90% довірчий інтервал для внутрішньоіндивідуальних співвідношень і двосторонній параметричний T-критерій Шуірмана.</p> <p>Для T_{max}, Критерію Вілкоксона для зв'язкових вибірок</p> <p>Для %коливання, C_{середнє}, ANOVA після логарифмічного перетворення</p> <p>Описова статистика була виконана для всіх фармакокінетичних параметрів: середнього арифметичного, середнього гармонічного, середнього геометричного, стандартної помилки середнього значення, стандартного відхилення, медіани, діапазону.</p> <p>Для скринінгу клінічних лабораторних параметрів у порівнянні з подальшим спостереженням тест ANOVA</p> <p>Для визначення показників життєдіяльності під час скринінгу та подальшого спостереження тест ANOVA</p> <p>Показники життєдіяльності, виміряні до та після введення дози, описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення та діапазон)</p> <p>Для побічних реакцій було застосовано єдиний пропорційний тест для групового лікування частоти пацієнтів, у яких виникли побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років; ІМТ від 19 до 29; які не палять або палили у минулому.

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри							
	Середні фармакокінетичні параметри флекаїніду після введення Досліджуваної лікарської форми (Д) та Лікарської форми порівняння (П) були наступними:							
	Лікування = П							
		C _{ssmin} (нг/мл)	C _{ssmax} (нг/мл)	AUC _{0ss} (нг/мл*год)	%ptf	T _{maxss} (години)	%коливання (години)	Середнє (нг/мл)
	Середнє значення	70.197	105.366	2134.381	38.998	10.265	51.974	88.933
	Станд. відхилен- ня (SD)	24.695	38.095	732.484	14.675	3.784	27.327	30.520
	Коеф. Варіації (CV)	35.179	36.154	34.318	37.631	36.868	52.578	34.318
	Лікування = Т							
		C _{ssmin} (нг/мл)	C _{ssmax} (нг/мл)	AUC _{0ss} (нг/мл*год)	%ptf	T _{maxss} (години)	%коливання (години)	Середнє (нг/мл)
	Середнє значення	66.631	98.985	2023.735	0.446	10.000	55.823	84.322
Станд. відхилен- ня (SD)	26.936	30.642	661.116	6.453	4.271	31.608	27.546	
Коеф. Варіації (CV)	40.426	30.956	32.3668	0.679	42.711	56.621	32.668	
Порівняння біоеквівалентності, головні параметри: Лікування Д проти П								
Середні співвідношення значення 90% довірчих інтервалів Д/П для флекаїніду були:								
	Назва тесту	Параметр	Величина показника (Д/П)	Нижче 90% ДІ	Вище 90% ДІ			
Класичний 90% ДІ	AUC _{0-t}	95.048	89.660	100.761				
Класичний 90% ДІ	C _{max}	102.106	88.072	118.375				
21. Результати безпеки	7 побічних реакцій (ПР), з яких 4 легкого ступеня і 3 середнього ступеня тяжкості, виникли у 6 пацієнтів дослідження. Це були не серйозні ПР. Добровольці, які зіткнулися з побічними явищами, повністю одужали до закінчення дослідження.							
	Тест-аналіз ANOVA клінічних лабораторних параметрів після спостереження порівняно зі скринінгом виявив 2 статистично значущі відмінності щодо нижчих значень гемоглобіну, еритроцитів і 1 статистично значущу різницю щодо вищого значення глюкози в плазмі під час спостереження порівняно зі скринінгом. Результати							

	<p>порівняння ANOVA основних показників життєдіяльності під час спостереження та скринінгу не виявили статистично значущих відмінностей під час спостереження та скринінгу.</p> <p>Застосований статистичний тест (пропорційний тест однієї вибірки) не підтвердив жодних статистично значущих відмінностей між Досліджуваною лікарською формою і Лікарською формою порівняння лікуванням щодо частоти пацієнтів, які мали побічні реакції, і частоти побічних реакцій.</p>
22. Висновки	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у даному дослідженні, показує, що обидві лікарські форми, що містять ФЛЕКАЇНІД (Флекаїнід, капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва Лабораторіос Ліконза, С.А., Іспанія, (Досліджувана лікарська форма) та Флекаїне (FLECAÏNE LP GELULE), капсули пролонгованої дії, по 100 мг, виробництва МЕДА ФАРМА, Франція (Лікарська форма порівняння)) є біоеквівалентними. Дві процедури, під час яких багаторазові дози лікарських форм застосовувалися перорально добровольцями чоловічої і жіночої статі в умовах застосування натщесерце, добре переношилися всіма пацієнтами, що брали участь.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення) АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія в Україні (відповідно до доручення від 01.05.2022 року)



Л.М.Шадлун