

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Аритміл, таблетки по 200 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	
У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 р. №460), генеричний лікарський засіб не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.						
2. Фармакологія:						
1) первинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися					
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися					
3) фармакологія безпеки	Дослідження не проводилися					
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не проводилися					
3. Фармакокінетика:						
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дослідження не проводилися					
2) всмоктування	Дослідження не проводилися					
3) розподіл	Дослідження не проводилися					
4) метаболізм	Дослідження не проводилися					
5) виведення	Дослідження не проводилися					
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилися					
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилися					
4. Токсикологія:						
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження не проводилися					
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження не проводилися					
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження не проводилися					
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження не проводилися					
4) канцерогенність:	Дослідження не проводилися					
довгострокові дослідження	Дослідження не проводилися					

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилися
імунотоксичність	Дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилися
лікарська залежність	Дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Дослідження не проводилися
токсичність домішок	Дослідження не проводилися
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Дослідження не проводилися
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Михайло ПАСІЧНИК (П. І. Б.)

ЗВІТ про клінічне випробування

Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АРИТМІЛ, таблетки по 200 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів «Аритміл», таблетки по 200 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Cordarone» [®] , таблетки по 200 мг, виробництва «Sanofi-Aventis» за участю здорових добровольців, код КВ ВHFZ В-2001
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	01.12.2022 р. – початок 28.01.2023 р – завершення
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Всього було рандомізовано 52 здорових добровольців. Добровольці, включені в фармакокінетичний аналіз даних – 49 (1 група -25, 2 група – 24). Добровольці, включені в оцінку переносимості – 51
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів «Аритміл», таблетки по 200 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Cordarone» [®] , таблетки по 200 мг, виробництва «Sanofi-Aventis» шляхом порівняльного вивчення біодоступності при їх одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності, з двома періодами і двома послідовностями, при прийомі здоровими добровольцями одноразових доз порівнюваних лікарських препаратів натщесерце, з періодом відмивання 30 діб між прийомами досліджуваних препаратів
12. Основні критерії включення	В КВ були включені здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 50 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² (включно) після надання письмової інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні. Досліджувані були рандомізовані в дослідження після проходження процедури скринінгу та оцінки відповідно до критеріїв включення/невключення

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«Аритміл», таблетки по 200 мг, виробництва «ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води. Сила дії: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«Cordarone®», таблетки по 200 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim», Франція Виробник: «Sanofi-Aventis» Власник реєстраційного посвідчення: «Sanofi-Aventis» Франція Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води. Сила дії: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Оцінка біоеквівалентності</u> Для оцінки біоеквівалентності використано метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} і AUC_{0-72} для аміодарону після прийому тестованого і референтного препаратів Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних значень C_{max} і AUC_{0-72} тестованого препарату до референтного препарату для аміодарону знаходяться в межах 0,8000-1,2500 (80,00% -125,00%)
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість при одноразовому прийомі оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (скарги добровольців, результати фізикального та лабораторно-інструментального обстеження – ЕКГ, вітальні дані, гематологічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі)
18. Статистичні методи	Побудова профілів залежності концентрації аміодарону від часу для кожного здорового добровольця і препаратів в початкових та логарифмічно перетворених одиницях. <ul style="list-style-type: none"> • визначення показників AUC_{0-72}, K_{el} і $t_{1/2}$; • описова статистика для C_{max}, AUC_{0-72}, T_{max}, K_{el}, $t_{1/2}$; • для показників C_{max}, і AUC_{0-72} – в зведених таблицях по порівнюваним препаратам результати як у вихідній шкалі вимірювання, так і в логарифмічно перетвореній, і відносні значення (тестований/референтний) $\times 100\%$ (з описової статистикою); • виконання багатофакторного дисперсійного аналізу для логарифмічно перетворених показників: максимальна концентрація, AUC_{0-72} ґрунтуючись на моделі: фактори «Суб'єкти (в Послідовності)», «Послідовність», «Препарат» і «Період» – фіксовані;

	<ul style="list-style-type: none"> • розрахування для C_{max}, AUC_{0-72} коефіцієнтів міжсуб'єктної і внутрішньосуб'єктної варіації; <p>Статистична обробка ФК-даних виконувалася позамоделним методом з використанням спеціалізованої програми WinNonlin (Certara, L.P., США) та програми Excel (Microsoft, США)</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 50 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² .
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений, враховуючи дані 49 здорових добровольців</p> <p>Фармакокінетичні параметри (середні) аміодарону</p> <p>Після прийому тестованого і референтних препаратів середні арифметичні значення C_{max} аміодарону в плазмі крові добровольців склали відповідно 154.95 нг/мл і 149.64 нг/мл; середні арифметичні значення площ під фармакокінетичними кривими від нуля до останньої точки відбору крові (AUC_{0-72}) склали 2479.49 год•нг/мл та 2375.17 год•нг/мл.</p> <p>Значення всіх додаткових констант фармакокінетики аміодарону відповідно:</p> <p>медіани часу досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) та їх діапазон: 5.000 год. (2.000–8.000) і 5.000 год. (2.000–8.050);</p> <p>середні арифметичні значення константи елімінації (K_{el}): 0.026928 год⁻¹ та 0.026032 год⁻¹ відповідно;</p> <p>середні арифметичні значення термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2}$): 28.811 год. і 28.888 год., відповідно T/R.</p> <p>Коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіації аміодарону для AUC_{0-72} і C_{max} склали 17.64% і 21.58%, відповідно. Коефіцієнти міжсуб'єктної варіації аміодарону для AUC_{0-72} і C_{max} склали 30.56% і 28.01%, відповідно.</p> <p>Для 90% довірчий інтервал для відношення середньгеометричних значень ФК-параметрів аміодарону склав:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-72} тестованого препарату до референтного мав межі 98.02%– 110.37%%, що відповідає критерію біоеквівалентності в діапазоні 80,00% – 125,00%. • C_{max} тестованого препарату до референтного мав межі 97.34% – 112.49%, що відповідає критерію біоеквівалентності в діапазоні 80,00% – 125,00%
21. Результати безпеки	<p>Дані 51 добровольців були включені до оцінки переносимості досліджуваних препаратів в умовах одноразового прийому</p> <p>В даному дослідженні зареєстровано 5 випадків ПР/ПЯ у 2 добровольців, з яких 2 випадки ПР і 3 випадки ПЯ. Випадки ПР зареєстровані після прийому тестованого препарату. За результатами аналізу переносимості досліджувані лікарські препарати можна порівняти за переносимістю</p>

22. Висновок
(заключення)

Ґрунтуючись на результатах аналізу AUC_{0-72} і C_{max} аміодарону можна зробити висновок, що препарат «Аритміл», таблетки по 200 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна біоеквівалентний препарату «Cordarone[®]», таблетки по 200 мг, виробництва «Sanofi-Aventis»

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Євген Манзюк

