

## 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. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення (за наявності)):	<b>ІВАФАСТ</b> Івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, по 7,5 мг
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні
2) всмоктування	Ні
3) розподіл	Ні
4) метаболізм	Ні
5) виведення	Ні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Недоступно
2) токсичність у разі повторних введень	Недоступно
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Ні
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	Ні
довгострокові дослідження:	Ні

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
ембріотоксичність	Ні
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні
б) місцева переносимість	Ні
7) додаткові дослідження токсичності:	Ні
антигенність (утворення антитіл)	Ні
імунотоксичність	Ні
дослідження механізмів дії	Ні
лікарська залежність	Ні
токсичність метаболітів	Ні
токсичність домішок	Ні
інші	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань (генеричний лікарський засіб)

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Саїлеш Раджендра Прасад

(П. І. Б.)



{Порядок було оновлено новим Додатком 29 відповідно до Наказу Міністерства здоров'я України № 1528 від 27 червня 2019 р.}

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. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення (за наявності)):	<b>ІВАФАСТ</b> Івабрадин 5 мг або 7,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою									
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія.									
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія.									
4. Дослідження, що проводяться: :	Так. Дослідження біоеквівалентності									
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу									
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер дослідження	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Івабрадин 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії «Аннора Фарма Прайвіт Лімітед» (Annora Pharma Private Limited), Індія у порівнянні з препаратом Прокоралан® (Івабрадин) 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Les Laboratoires Servier», Франція у здорових дорослих людей після прийому їжі. Кодовий номер дослідження: 001-20									
6. Фаза клінічного дослідження	Дослідження фази – I (біоеквівалентності)									
7. Тривалість клінічного дослідження	Загальна тривалість клінічного дослідження становила 10 днів. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Дати дослідження</th> <th>Дата початку</th> <th>Дата закінчення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Період-01</td> <td>01 червня 2020 р.</td> <td>03 червня 2020 р.</td> </tr> <tr> <td>Період-02</td> <td>08 червня 2020 р.</td> <td>10 червня 2020 р.</td> </tr> </tbody> </table>	Дати дослідження	Дата початку	Дата закінчення	Період-01	01 червня 2020 р.	03 червня 2020 р.	Період-02	08 червня 2020 р.	10 червня 2020 р.
Дати дослідження	Дата початку	Дата закінчення								
Період-01	01 червня 2020 р.	03 червня 2020 р.								
Період-02	08 червня 2020 р.	10 червня 2020 р.								
8. Країни, в яких проводилося дослідження	Індія									
9. Кількість суб'єктів	Заплановано для включення: 36 Припинило лікування/виключено до введення препарату: 01									

	<p>Отримали препарат</p> <p>Період-01: 35</p> <p>Період-02: 31</p> <p>Припинило лікування/виключено після введення препарату: 04</p> <p>Включено до аналізу: 35</p> <p>Розглянуто для статистичного аналізу: 31<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup> Примітка: Суб'єкт № 06, 14, 32, 33 та 36 не були включені до фармакокінетичного та статистичного аналізу, оскільки суб'єкти № 06, 14, 32 та 33 не вказані під час реєстрації для періоду-02 та суб'єкт № 36 був добровільно виключений з дослідження під час періоду-01 до прийому препарату.</p>
10. Первинна та вторинна мета клінічного дослідження	<p>Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (ІВАБРАДИН 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії Anhora Pharma Private Limited, Індія) відносно препарату порівняння (Прокоралан® 5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії Les Laboratoires Servier, Франція) після одноразового перорального прийому дози у нормальних, здорових дорослих людей після прийому їжі, а також оцінити біоеквівалентність.</p> <p>Контролювати безпеку та переносимість досліджуваних пацієнтів.</p>
11. Дизайн клінічного дослідження	<p>Відкрите, рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози у здорових дорослих людей після прийому їжі</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для участі в дослідженні були зареєстровані здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно), які мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м<sup>2</sup> (включно), були здатні зрозуміти та дотримуватись процедур дослідження, а також надали письмову інформовану згоду. Під час скринінгу вони не мали жодних серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних показників, історії хвороби, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, записів ЕКГ у 12 відведеннях і рентгенівських знімків грудної клітки (задньо-передньої проекції).</p> <p>Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводили аналіз сечі щодо зловживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь. Для участі в дослідженні були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування	<p>ІВАБРАДИН 5 мг ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ</p> <p>Виробник: Anhora Pharma Private Limited, Індія.</p>

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, дозування</p>	<p>Прокоралан® 5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Виробник: Les Laboratoires Servier, Франція.</p>				
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом, суб'єкти отримали інструкції не приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби (рецептурні або безрецептурні препарати, вітаміни та рослинні препарати) протягом 14 днів до реєстрації для періоду-01, окрім досліджуваних продуктів. Жоден із суб'єктів не отримував супутніх лікарських засобів для лікування небажаних явищ.</p>				
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Для оцінки ефективності протягом кожного періоду було відібрано загалом 25 зразків крові у моменти часу, зазначені в протоколі. Для отримання фармакокінетичних параметрів івабрадину використовували стандартну некомпартментну модель Phoenix® WinNonlin® версії 8.1. Висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату-Т порівняно з препаратом порівняння-R можна зробити, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів івабрадину.</p> <table border="1" data-bbox="571 1037 1461 1171"> <thead> <tr> <th data-bbox="571 1037 1066 1126">Параметр</th> <th data-bbox="1066 1037 1461 1126">Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="571 1126 1066 1171">C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub></td> <td data-bbox="1066 1126 1461 1171">80,00-125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи для Івабрадину виконували, використовуючи PROC GLM програми SAS® версії 9.4 (SAS Institute Inc., США)</p>	Параметр	Діапазон прийнятності 90% ДІ	C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub>	80,00-125,00%
Параметр	Діапазон прийнятності 90% ДІ				
C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub>	80,00-125,00%				
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенівського знімка грудної клітки (протягом останніх 6 місяців) (задній-передня проекція), показників клінічних лабораторних досліджень [наприклад, біохімічний аналіз крові, аналіз крові, аналіз сечі та імунологія]. Аналіз сечі на вживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь проводили під час реєстрації кожного періоду дослідження. Життєво важливі показники вимірювали під час реєстрації, перед введенням дози, через 1:00, 3:00, 6:00 та 10:00 годин після введення дози та по закінченню кожного періоду. Суб'єктів опитували щодо самопочуття під час реєстрації життєво важливих показників у кожному періоді та під час амбулаторного збору зразків. ЕКГ у 12 відведеннях проводили за 2,0 години до прийому дози та через 2 години після прийому дози в кожному періоді з вікном ± 60 хвилин до запланованого часу. ЕКГ у 12 відведеннях проводили до закінчення кожного періоду.</p>				

	Скринінг симптомів коронавірусної хвороби (COVID-19) проводили під час скринінгу, реєстрації та закінчення кожного періоду, а також під час дослідів, проведених після закінчення дослідження відповідно до посібника з безпеки COVID-19.																																			
18. Статистичні методи	<p><b>Для фармакокінетичних параметрів</b></p> <p>In-трансформовані фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> аналізували за допомогою ефекту PROC GLM моделі ANOVA з основним ефектом лікування, періодом, послідовністю та суб'єктами, вкладеними в послідовність як фіксовані ефекти.</p> <p>Для перевірки біоеквівалентності кожного з цих параметрів використовували два односторонні критерії.</p> <p>90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення (T/R) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів досліджуваного препарату та препарату порівняння, розраховували для ln-перетворених значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>.</p>																																			
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Тридцять шість (36) суб'єктів були включені в дослідження, а з 36 – 31 суб'єкт був включений до оцінювання БЕ, як показано нижче.</p> <table border="1" data-bbox="571 929 1444 1276"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th>N=36 (Суб'єкти які отримали препарат)</th> <th>N=31 (Суб'єкти, включені до оцінювання БЕ)</th> </tr> <tr> <th>Середнє ± СВ</th> <th>Середнє ± СВ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>34 ± 7</td> <td>35 ± 6</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>171 ± 6</td> <td>172 ± 6</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>69,56 ± 10,661</td> <td>70,19 ± 11,157</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>23,63 ± 2,905</td> <td>23,71 ± 3,063</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	N=36 (Суб'єкти які отримали препарат)	N=31 (Суб'єкти, включені до оцінювання БЕ)	Середнє ± СВ	Середнє ± СВ	Вік (років)	34 ± 7	35 ± 6	Зріст (см)	171 ± 6	172 ± 6	Вага (кг)	69,56 ± 10,661	70,19 ± 11,157	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,63 ± 2,905	23,71 ± 3,063																		
Параметр	N=36 (Суб'єкти які отримали препарат)		N=31 (Суб'єкти, включені до оцінювання БЕ)																																	
	Середнє ± СВ	Середнє ± СВ																																		
Вік (років)	34 ± 7	35 ± 6																																		
Зріст (см)	171 ± 6	172 ± 6																																		
Вага (кг)	69,56 ± 10,661	70,19 ± 11,157																																		
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,63 ± 2,905	23,71 ± 3,063																																		
20. Результати ефективності	<p><b>Описова статистика препаратів для Івабрадину (N = 31)</b></p> <table border="1" data-bbox="571 1361 1460 2049"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці)</th> <th>Досліджуваний препарат – Т</th> <th>Препарат порівняння – R</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Середнє ± СВ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (мкг/мл)</td> <td>28092.882 ± 11311.380</td> <td>27659.704 ± 15206.658</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год*мкг/мл)</td> <td>143043.689 ± 64204.431</td> <td>135895.452 ± 56926.963</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (год*мкг/мл)</td> <td>147661.143 ± 65155.604</td> <td>140751.513 ± 57675.428</td> </tr> <tr> <td>*<math>T_{max}</math> (год)</td> <td>1.25 (0.500 – 3.330)</td> <td>1.25 (0.500 – 4.500)</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (л/год)</td> <td>0.177 ± 0.058</td> <td>0.180 ± 0.056</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> Lower (год)</td> <td>8.621 ± 3.486</td> <td>8.323 ± 3.756</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> Upper (год)</td> <td>20.075 ± 5.468</td> <td>19.233 ± 4.897</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>4.317 ± 1.371</td> <td>4.216 ± 1.245</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math></td> <td>3.421 ± 1.371</td> <td>3.843 ± 1.812</td> </tr> <tr> <td><math>Rsq</math> скориговане</td> <td>0.989 ± 0.012</td> <td>0.988 ± 0.016</td> </tr> </tbody> </table> <p>(* ) <math>T_{max}</math> представлено у вигляді медіани (мін-макс)</p>	Параметри (одиниці)	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R	Середнє ± СВ		$C_{max}$ (мкг/мл)	28092.882 ± 11311.380	27659.704 ± 15206.658	$AUC_{0-t}$ (год*мкг/мл)	143043.689 ± 64204.431	135895.452 ± 56926.963	$AUC_{0-inf}$ (год*мкг/мл)	147661.143 ± 65155.604	140751.513 ± 57675.428	* $T_{max}$ (год)	1.25 (0.500 – 3.330)	1.25 (0.500 – 4.500)	$K_{el}$ (л/год)	0.177 ± 0.058	0.180 ± 0.056	$K_{el}$ Lower (год)	8.621 ± 3.486	8.323 ± 3.756	$K_{el}$ Upper (год)	20.075 ± 5.468	19.233 ± 4.897	$t_{1/2}$ (год)	4.317 ± 1.371	4.216 ± 1.245	$AUC_{\%Extrap\_obs}$	3.421 ± 1.371	3.843 ± 1.812	$Rsq$ скориговане	0.989 ± 0.012	0.988 ± 0.016
Параметри (одиниці)	Досліджуваний препарат – Т		Препарат порівняння – R																																	
	Середнє ± СВ																																			
$C_{max}$ (мкг/мл)	28092.882 ± 11311.380	27659.704 ± 15206.658																																		
$AUC_{0-t}$ (год*мкг/мл)	143043.689 ± 64204.431	135895.452 ± 56926.963																																		
$AUC_{0-inf}$ (год*мкг/мл)	147661.143 ± 65155.604	140751.513 ± 57675.428																																		
* $T_{max}$ (год)	1.25 (0.500 – 3.330)	1.25 (0.500 – 4.500)																																		
$K_{el}$ (л/год)	0.177 ± 0.058	0.180 ± 0.056																																		
$K_{el}$ Lower (год)	8.621 ± 3.486	8.323 ± 3.756																																		
$K_{el}$ Upper (год)	20.075 ± 5.468	19.233 ± 4.897																																		
$t_{1/2}$ (год)	4.317 ± 1.371	4.216 ± 1.245																																		
$AUC_{\%Extrap\_obs}$	3.421 ± 1.371	3.843 ± 1.812																																		
$Rsq$ скориговане	0.989 ± 0.012	0.988 ± 0.016																																		

**Результати відносної біоеквівалентності для Івабрадину (N = 31)**

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	КВ відносно одного (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Співвідношення (%)			
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	25920.034	24895.089	104.12	95.53-113.48	20.1	99.43
AUC <sub>0-t</sub> (мкг.год/мл)	130781.457	125085.038	104.55	98.39-111.11	14.1	100.00

**Описова статистика середніх значень для N-десметил Івабрадин (N = 31)**

Параметри (од.)	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R
	Середнє ± СВ	
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2292.806 ± 604.911	2389.452 ± 934.873
AUC <sub>0-t</sub> (год*мкг/мл)	24315.600 ± 4863.519	25265.331 ± 5938.314
AUC <sub>0-inf</sub> (год*мкг/мл)	31151.562 ± 6418.979	31784.093 ± 7395.452
*T <sub>max</sub> (год)	2.00 (0.750 – 4.000)	2.00 (0.500 – 4.500)
K <sub>el</sub> (л/год)	0.054 ± 0.021	0.057 ± 0.019
Kel Lower (год)	9.721 ± 5.047	9.578 ± 5.164
Kel Upper (год)	30.095 ± 0.197	29.912 ± 1.156
t <sub>1/2</sub> (год)	14.423 ± 4.743	13.427 ± 3.951
AUC <sub>%Extrap_obs</sub>	21.308 ± 8.953	20.020 ± 8.276
Rs <sub>q</sub> скоригована	0.965 ± 0.028	0.971 ± 0.032

(\* ) T<sub>max</sub> представлено як медіану (мін-макс)

**Результати відносної біодоступності для N-десметил Івабрадин (N = 31)**

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	КВ відносно одного (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Співвідношення (%)			
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2212.000	2280.563	96.99	90.54-103.91	16.0	99.97
AUC <sub>0-t</sub> (мкг.год/мл)	23863.570	24662.016	96.76	94.09-99.51	6.5	100.00

21. Результати безпеки

**Побічні явища**

Клінічну частину дослідження було завершено, маючи одне (01) побічне явище у суб'єкта № 20. Зареєстрованим побічним явищем була синусова брадикардія, яка виникла після введення референтного препарату. Побічне явище вважалося ймовірно пов'язаним та було легким за інтенсивністю. Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертей або серйозних побічних ефектів.

22. Висновки	<p>Виходячи з наведених вище результатів, отриманих у цьому дослідженні, досліджуваний препарат [1 × ІВАБРАДИН 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Anproa Pharma Private Limited, Індія] є біоеквівалентним препарату порівняння [1 × Прокоралан® 5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва Les Laboratoires Servier, Франція] у здорових дорослих людей після прийому їжі.</p> <p>На підставі оцінки побічних явищ, клінічної лабораторної оцінки та визначення життєво-важливих ознак було зроблено висновок, що досліджуваний препарат-Т та препарат порівняння-Р добре переносилися та були визнані безпечними.</p>
--------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис) Салеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок було оновлено новим Додатком 30 відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27 червня 2019 р.}



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. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення (за наявності)):	<b>ІВАФАСТ</b> Івабрадин 5 мг або 7,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою		
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія.		
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія.		
4. Дослідження, що проводяться: :	Так. Дослідження біоеквівалентності		
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу		
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер дослідження	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Івабрадин 7,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії «Аннора Фарма Прайвіт Лімітед» (Annora Pharma Private Limited), Індія у порівнянні з препаратом Прокоралан® (Івабрадин) 7,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Les Laboratoires Servier», Франція у здорових дорослих людей після прийому їжі. Кодовий номер дослідження: 002-20		
6. Фаза клінічного дослідження	Дослідження фази – I (біоеквівалентності)		
7. Тривалість клінічного дослідження	Загальна тривалість клінічного дослідження становила 10 днів.		
	<b>Дати дослідження</b>	<b>Дата початку</b>	<b>Дата закінчення</b>
	Період-01	05 червня 2020 р.	07 червня 2020 р.
	Період-02	12 червня 2020 р.	14 червня 2020 р.
8. Країни, в яких проводилося дослідження	Індія		
9. Кількість суб'єктів	Заплановано для включення:	36	
	Припинило лікування/виключено до введення препарату:	02 <sup>2</sup>	

	<p>Отримали препарат</p> <p>Період-01: 36</p> <p>Період-02: 35</p> <p>Припинило лікування/виключено після введення препарату : 01</p> <p>Включено до аналізу: 36</p> <p>Розглянуто для статистичного аналізу: 35<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup> Примітка: Суб'єкт № 13 не був включений до фармакокінетичного та статистичного аналізу, оскільки він не вказаний під час реєстрації для періоду-02.</p> <p><sup>2</sup> Примітка: Суб'єкти № 35 та 36 були добровільно виключені з дослідження під час періоду-01 до прийому препарату та замінені на додаткові суб'єкти SS1 та SS2 відповідно.</p>
10. Первинна та вторинна мета клінічного дослідження	<p>Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (ІВАБРАДИН 7,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії Annora Pharma Private Limited, Індія) відносно препарату порівняння (Прокоралан® 7,5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва компанії Les Laboratoires Servier, Франція) після одноразового перорального прийому дози у нормальних, здорових дорослих людей після прийому їжі, а також оцінити біоеквівалентність.</p> <p>Контролювати безпеку та переносимість досліджуваних пацієнтів.</p>
11. Дизайн клінічного дослідження	<p>Відкрите, рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози у здорових дорослих людей після прийому їжі</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для участі в дослідженні були зареєстровані здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно), які мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м<sup>2</sup> (включно), були здатні зрозуміти та дотримуватись процедур дослідження, а також надали письмову інформовану згоду. Під час скринінгу вони не мали жодних серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних показників, історії хвороби, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, записів ЕКГ у 12 відведеннях і рентгенівських знімків грудної клітки (задньо-передньої проекції). Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводили аналіз сечі щодо зловживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь. Для участі в дослідженні були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування	<p>ІВАБРАДИН 7,5 мг ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ</p> <p>Виробник: Annora Pharma Private Limited, Індія.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення,	<p>Прокоралан® 7,5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.</p> <p>Виробник: Les Laboratoires Servier, Франція.</p>

дозування					
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом, суб'єкти отримали інструкції не приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби (рецептурні або безрецептурні препарати, вітаміни та рослинні препарати) протягом 14 днів до реєстрації для періоду-01, окрім досліджуваних продуктів.</p> <p>Суб'єкти № 09 та 29 отримували супутні лікарські засоби для лікування небажаних явищ.</p>				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки ефективності протягом кожного періоду було відібрано загалом 25 зразків крові у моменти часу, зазначені в протоколі. Для отримання фармакокінетичних параметрів івабрадину використовували стандартну некомпартментну модель Phoenix® WinNonlin® версії 8.1.</p> <p>Висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату-Т порівняно з препаратом порівняння-R можна зробити, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів івабрадину.</p> <table border="1" data-bbox="533 882 1445 1003"> <thead> <tr> <th data-bbox="533 882 986 958">Параметр</th> <th data-bbox="986 882 1445 958">Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="533 958 986 1003"><math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math></td> <td data-bbox="986 958 1445 1003">80,00-125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи для Івабрадину виконували, використовуючи PROC GLM програми SAS® версії 9.4 (SAS Institute Inc., США)</p>	Параметр	Діапазон прийнятності 90% ДІ	$C_{max}$ та $AUC_{0-t}$	80,00-125,00%
Параметр	Діапазон прийнятності 90% ДІ				
$C_{max}$ та $AUC_{0-t}$	80,00-125,00%				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенівського знімка грудної клітки (протягом останніх 6 місяців) (задній-передня проекція), показників клінічних лабораторних досліджень [наприклад, біохімічний аналіз крові, аналіз крові, аналіз сечі та імунологія].</p> <p>Аналіз сечі на вживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь проводили під час реєстрації кожного періоду дослідження.</p> <p>Життєво важливі показники вимірювали під час реєстрації, перед введенням дози, через 1:00, 3:00, 6:00 та 10:00 годин після введення дози та по закінченню кожного періоду. Суб'єктів опитували щодо самопочуття під час реєстрації життєво важливих показників у кожному періоді та під час амбулаторного збору зразків.</p> <p>ЕКГ у 12 відведеннях проводили за 2,0 години до прийому дози та через 2 години після прийому дози в кожному періоді з вікном <math>\pm</math> 60 хвилин до запланованого часу. ЕКГ у 12 відведеннях проводили до закінчення кожного періоду.</p> <p>Скринінг симптомів коронавірусної хвороби (COVID-19) проводили під час скринінгу, реєстрації та закінчення кожного періоду, а також під час дослідів, проведених після закінчення дослідження відповідно до посібника з безпеки COVID-19.</p>				

**18. Статистичні методи**

**Для фармакокінетичних параметрів**  
 ln-трансформовані фармакокінетичні параметри C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> і AUC<sub>0-inf</sub> аналізували за допомогою ефекту PROC GLM моделі ANOVA з основним ефектом лікування, періодом, послідовністю та суб'єктами, вкладеними в послідовність як фіксовані ефекти. Для перевірки біоеквівалентності кожного з цих параметрів використовували два односторонні критерії. 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення (T/R) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів досліджуваного препарату та препарату порівняння, розраховували для ln-перетворених значень C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub>.

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

Відповідно до протоколу, затвердженого ІЕС, тридцять шість (36) суб'єктів було включено до дослідження, а з 36 – 35 суб'єктів були включені в оцінку БЕ, як показано нижче.

Параметр	N=36 (Суб'єкти які отримали препарат)	N=35 (Суб'єкти, включені до оцінювання БЕ)
	Середнє ± СВ	Середнє ± СВ
Вік (років)	35 ± 6	35 ± 5
Зріст (см)	164 ± 28	164 ± 29
Вага (кг)	67,54 ± 6,966	67,51 ± 7,065
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,72 ± 2,414	23,78 ± 2,422

**20. Результати ефективності**

**Описова статистика препаратів для Івабрадину (N = 35)**

Параметри (одиниці)	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R
	Середнє ± СВ	
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	47418,139 ± 19279,587	48119,642 ± 21679,454
AUC <sub>0-t</sub> (год*мкг/мл)	243552,008 ± 89501,232	227884,721 ± 77189,203
AUC <sub>0-inf</sub> (год*мкг/мл)	2249016,927 ± 90225,711	233188,039 ± 77786,571
*T <sub>max</sub> (год)	1,50 (0,500 – 6,000)	1,25 (0,250 – 4,500)
K <sub>el</sub> (л/год)	0,181 ± 0,055	0,178 ± 0,048
Kel Lower (год)	8,750 ± 4,204	8,269 ± 3,956
Kel Upper (год)	21,911 ± 5,061	21,429 ± 5,170
t <sub>1/2</sub> (год)	4,196 ± 1,295	4,208 ± 1,269
AUC %Extrap_obs	2,313 ± 1,112	2,416 ± 0,963
Rs <sub>q</sub> скориговане	0,990 ± 0,009	0,989 ± 0,013

(\* T<sub>max</sub> представлено у вигляді медіани (мін-макс)

**Результати відносної біоеквівалентності для Івабрадину (N = 35)**

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	КВ відносно одного (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Співвідношення (%)			
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	44083,564	44083,184	100,00	92,21-108,45	20,3	99,72
AUC <sub>0-t</sub> (мкг.год/мл)	229958,976	214913,947	107,00	102,57-111,62	10,5	100,00

**Описова статистика середніх значень для N-десметил Івабрадин (N = 35)**

Параметри (од.)	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R
	Середнє ± СВ	
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	3511,552 ± 1126,423	3768,396 ± 1347,926
AUC <sub>0-t</sub> (год*мкг/мл)	37872,512 ± 8825,856	37971,820 ± 9290,596
AUC <sub>0-inf</sub> (год*мкг/мл)	46869,653 ± 9873,638	47263,225 ± 10633,820
*T <sub>max</sub> (год)	2,00 (0,500 – 12,000)	1,75 (0,500 – 10,000)
K <sub>el</sub> (л/год)	0,057 ± 0,015	0,054 ± 0,013
Kel Lower (год)	7,926 ± 4,582	8,500 ± 4,675
Kel Upper (год)	29,933 ± 1,065	30,143 ± 0,409
t <sub>1/2</sub> (год)	13,013 ± 3,797	13,738 ± 4,600
AUC <sub>%Extrap_obs</sub>	19,065 ± 7,834	19,464 ± 8,197
Rsq скоригована	0,966 ± 0,033	0,966 ± 0,035

(\* ) T<sub>max</sub> представлено як медіану (мін-макс)

**Результати відносної біодоступності для N- десметил Івабрадин (N = 35)**

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	КВ відносно одного (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Співвідношення (%)			
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	3317,254	3538,000	93,76	87,70-100,24	16,6	99,72
AUC <sub>0-t</sub> (мкг.год/мл)	36949,576	36878,222	100,19	96,45-104,09	9,4	100,00

**21. Результати безпеки**

Клінічну частину дослідження було завершено, маючи чотирнадцять (14) небажаних явищ у суб'єктів № 03, 06, 07, 09, 17, 19, 21, 22, 26, 27, 28, 30 та 34. Зареєстрованими небажаними явищами були біль у спині, запаморочення, біль у тілі та зниження гемоглобіну.

Всього з 14 небажаних явищ, про які повідомлялося в дослідженні, 09 небажаних явищ виникли після прийому досліджуваного препарату, а 05 побічних явищ виникли після прийому препарату порівняння.

Усі небажані явища були легкими або помірними за інтенсивністю.

**22. Висновки**

Виходячи з наведених вище результатів, отриманих у цьому дослідженні, досліджуваний препарат [1 × ІВАБРАДИН 7,5 мг таблетки, вкриті оболонкою, Annora Pharma Private Limited, Індія] є біоеквівалентним препарату порівняння [1 × Прокоралан® 7,5 мг івабрадин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва Les Laboratoires Servier, Франція] у здорових дорослих людей після прийому їжі.

На підставі оцінки небажаних явищ, клінічної лабораторної оцінки та визначення життєво-важливих ознак було зроблено висновок, що досліджуваний препарат-Т та препарат порівняння-Р добре переносилися та були визнані безпечними.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Сайтеш Раджендра Прасад

{Порядок було оновлено новим Додатком 30 відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27 червня 2019 р.}