


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):	НОРМОКОР® , таблетки по 10 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	v	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				
5) виведення	Не застосовується				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується				
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується				
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується				
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується				

<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких доклінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 Ідаменко Лариса Іванівна

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):	НОРМОКОР® , таблетки по 20 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	o	так	v	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				
5) виведення	Не застосовується				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується				
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується				
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується				
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується				

<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких доклінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 Ідавенко Лариса Іванівна

Форма звіту про клінічне випробування

1 Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	НОРМОКОР® , таблетки по 10 мг
2 Заявник	Рівофарм СА, Швейцарія
3 Виробник	Рівофарм СА, Швейцарія
4 Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась	Генеричний лікарський засіб
5 Повна назва звіту КВ, код КВ	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох послідовностях таблеток нікорандилу 10 мг та препарату Ікорель (референтний) після прийому дози 10 мг у здорових добровольців натщесерце
6 Фаза КВ	Клінічна фаза I (Дослідження біоеквівалентності)
7 Період проведення КВ	З 27 жовтня 2007 року по 3 листопада 2007 року
8 Країни, де проводилось КВ	Квебек, Канада
9 Кількість досліджуваних	Зареєстровано та рандомізовано: 36 (16 жінок та 20 чоловіків) Вибули: 3 Виключено: 1 Завершили: 32
10 Мета КВ та другорядні цілі	Метою цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь абсорбції нікорандилу компанії Біогаран, Франція, та нікорандилу компанії Санофі-Авентіс, Франція (Ікорель), що застосовувався у вигляді таблеток по 1 x 10 мг, натщесерце.
11 Дизайн КВ	Одноцентрове, відкрите, одноступеневе, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох послідовностях, проведене натщесерце.
12 Основні критерії включення	Суб'єкти повинні були бути здоровими, дорослими, віком від 18 років до 55 років; індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 19,0$ і $< 30,0$ кг/м ² . Усі суб'єкти повинні були відповідати критеріям включення та виключення, описаним у протоколі, і були визнані придатними для участі в цьому дослідженні на основі медичної та медикаментозної історії, демографічних даних (включаючи стать, вік, расу, масу тіла (кг), зріст (см) та ІМТ (кг/м ²)), вимірювання життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), фізикального обстеження, аналізу сечі на наркотики, тесту на вагітність (для жінок) та клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), антитіла до вірусу гепатиту С (ВГС) та поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg)).

13 Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Нікорандил 10 мг таблетки Доза/Спосіб застосування: 1x10 мг таблетка/перорально
14 Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: ІКОРЕЛЬ (Нікорандил) 10 мг таблетки Доза/Спосіб застосування: 1x10 мг таблетка/перорально
15 Супутня терапія	Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії.
16 Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , залишкова площа, T_{max} , $T_{1/2}$ е і K_{el} . Безпека: Побічні явища, показники життєво важливих функцій та стандартні лабораторні дослідження. Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза про біоеквівалентність препаратів прийнята, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середніх за методом найменших квадратів досліджуваного та референтного препаратів для AUC_{0-t} та C_{max} , трансформованих у ln , знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80% до 125%.
17 Критерії оцінки безпеки	Вимірювання безпеки, проведені протягом дослідження, представлені нижче. Тест сечі на вагітність проводився для всіх пацієток під час скринінгу. Крім того, тест на вагітність у сироватці крові проводився перед прийомом препарату в кожному періоді. Клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, біохімічні та аналіз сечі) проводилися для кожної учасниці під час скринінгу та після завершення дослідження. Електрокардіограми та фізичні обстеження проводилися лише під час скринінгу. Вимірювання життєво важливих показників (артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихання та температури ротової порожнини) проводилося під час скринінгу та після дослідження. Крім того, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у положенні сидячи проводили перед прийомом препарату та приблизно через 0,5, 1, 2, 4 та 8 годин після прийому, у кожному періоді. Вимірювання життєво важливих показників повторювали принаймні один раз якомога швидше після першого запланованого вимірювання за таких умов: систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст. або вище 140 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск нижче 50 мм рт.ст. або вище 90 мм рт.ст., частота серцевих скорочень нижче 50 уд./хв. або вище 100 уд./хв. або на вимогу співдослідника. Співдослідника повідомили про всі повторні вимірювання життєво важливих показників, які залишалися поза межами нормального діапазону. Протягом усього дослідження суб'єкти перебували під наглядом для виявлення небажаних явищ. Під час реєстрації та вибуття з дослідження учасникам ставили стандартне запитання про появу будь-яких нових проблем зі здоров'ям. Реєструвалися всі побічні реакції, включаючи ті, про які повідомлялося протягом 3 днів після останнього прийому препарату. Співдослідник був присутній під час введення препарату і протягом 4 годин після введення препарату останньому суб'єкту в кожному

	періоді. Співдослідник був на зв'язку протягом усього дослідження.																								
18 Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA) для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $T_{1/2\ el}$ і K_{el}; геометричні довірчі інтервали для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max}; непараметричний критерій (Вілкоксона) для T_{max}; • Коваріанти в моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт всередині послідовності, період і лікування; • Логарифмічно трансформовані параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. <p>Критерії біоеквівалентності для нікорандилу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% геометричні довірчі інтервали відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів з ANOVA для Ін-трансформованих AUC_{0-t} та C_{max} повинні знаходитися в межах від 80% до 125%. 																								
19 Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У дослідженні брали участь представники спільноти в цілому (афроамериканці, європейці, латиноамериканці), чоловіки та жінки. Віковий діапазон 19 - 55 років.																								
20 Результати ефективності	<p>За допомогою ANOVA не було виявлено статистично значущої різниці між лікуваннями для трансформованих AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}, а також для нетрансформованих K_{el} та $T_{1/2\ el}$, за допомогою критерію Вілкоксона не було виявлено статистично значущої різниці між лікуваннями для T_{max}. Середня залишкова площа становила менше 20% для всіх методів лікування, що вказує на те, що відбір зразків протягом 10 годин був достатнім. Коефіцієнти варіації відносно одне одного становили відповідно 13,78%, 13,61% та 27,03% для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. Результати фармакокінетичних параметрів, розрахованих для кожного методу лікування, наведені в таблиці 1</p> <p>Таблиця 1: Фармакокінетичні параметри (n=32) нікорандилу після прийому Нікорандилу 10 мг таблеток та Ікорелю 10 мг таблеток (середнє арифметичне = СВ та співвідношення)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Нікорандил</th> <th>Ікорель</th> <th>Р</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (г) медіана</td> <td>0.333</td> <td>0.333</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>173,59±47,09</td> <td>201,01±79,99</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>AUC_T (нг·год/мл)</td> <td>241,26±56,90</td> <td>254,15±52,87</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (нг·год/мл)</td> <td>242,77±56,88</td> <td>255,74±52,46</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (год)</td> <td>1,51±0,51</td> <td>1,44±0,55</td> <td>НЗ</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення досліджуваного до референтного значення, а також 90% довірчі інтервали для параметрів AUC_T, AUC_{inf} і C_{max}, розраховані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), наведені в таблиці 2</p> <p>Таблиця 1: Фармакокінетичні параметри (n=32) нікорандилу після прийому Нікорандилу 10 мг таблеток та Ікорелю 10 мг таблеток (середнє арифметичне = СВ та співвідношення)</p>	Параметри	Нікорандил	Ікорель	Р	T_{max} (г) медіана	0.333	0.333	НЗ	C_{max} (нг/мл)	173,59±47,09	201,01±79,99	НЗ	AUC_T (нг·год/мл)	241,26±56,90	254,15±52,87	НЗ	AUC_{inf} (нг·год/мл)	242,77±56,88	255,74±52,46	НЗ	$T_{1/2}$ (год)	1,51±0,51	1,44±0,55	НЗ
Параметри	Нікорандил	Ікорель	Р																						
T_{max} (г) медіана	0.333	0.333	НЗ																						
C_{max} (нг/мл)	173,59±47,09	201,01±79,99	НЗ																						
AUC_T (нг·год/мл)	241,26±56,90	254,15±52,87	НЗ																						
AUC_{inf} (нг·год/мл)	242,77±56,88	255,74±52,46	НЗ																						
$T_{1/2}$ (год)	1,51±0,51	1,44±0,55	НЗ																						

Таблиця 2: Співвідношення досліджуваного до референтного значення, а також 90% довірчі інтервали для параметрів AUC_T , AUC_{inf} і C_{max} (n=32) після прийому Нікорандилу 10 мг таблеток та Ікорелю 10 мг таблеток (середнє арифметичне = СВ та співвідношення)

Параметри	Співвідношення (% Реф)	90% довірчий інтервал (%)
AUC_T (нг·год/мл)	94,50	89,15-100,18
AUC_{inf} (нг·год/мл)	94,48	89,19-100,08
C_{max} (нг/мл)	89,76	80,17-100,48

Для кожного параметра (C_{max} , AUC_T та AUC_{inf}) відповідний 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного та референтного препаратів знаходився в межах прийняттого діапазону 80,00-125,00%.

21 Результати безпеки

Загалом про 36 побічних реакцій після введення препарату повідомили 17 з 36 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (вибірка для оцінки безпеки), розподіл за групами лікування наведено нижче: 19 побічних реакцій, про які повідомили 31,4% (n=11) з 35 осіб, які отримували лікування А, та 17 побічних реакцій, про які повідомили 33,3% (n=11) з 33 осіб, які отримували лікування В. Найпоширенішою побічною реакцією був "Головний біль", про який повідомили 25,0% (n=9) осіб, які склали вибірку для оцінки безпеки. Тяжкість побічних реакцій оцінювалася за такими категоріями: легка, помірна або тяжка. З 36 зареєстрованих побічних явищ після введення препарату 23 були класифіковані як легкі, 11 - як помірні та 2 - як тяжкі. Кваліфікований дослідник та співдослідник оцінювали зв'язок кожної побічної реакції з досліджуваним препаратом, використовуючи такі категорії: не пов'язана, віддалена, можлива та ймовірна. З 36 повідомлень про побічні реакції після прийому препарату зв'язок 26 побічних реакцій був оцінений як "ймовірний", 2 - як "можливий", 1 - як "віддалений" і 7 - як "не пов'язаний". Десять (10) побічних реакцій, що виникли до прийому дози, були зареєстровані у вибірці для оцінки безпеки; три з цих реакцій були оцінені як віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних або значних побічних реакцій. Після завершення клінічної частини дослідження результати, отримані від суб'єктів, які пройшли післядослідницькі процедури, включаючи лабораторні аналізи та вимірювання життєво важливих показників, підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я суб'єктів.

22 Висновок (заключення)

Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза про біоеквівалентність препаратів була прийнята, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середніх за методом найменших квадратів досліджуваного та референтного препаратів для AUC_{0-t} та C_{max} , трансформованих у плазмі крові, знаходилися в межах прийняттого діапазону від 80% до 125%. Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки всі 90% геометричних довірчих інтервалів знаходилися в межах прийняттого діапазону. На основі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний нікорандил (лікування А) є біоеквівалентним референтному Ікорелю (лікування В) після прийому дози 10 мг

Форма звіту про клінічне випробування

1 Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	НОРМОКОР® , таблетки по 20 мг
2 Заявник	Рівофарм СА, Швейцарія
3 Виробник	Рівофарм СА, Швейцарія
4 Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась	Генеричний лікарський засіб
5 Повна назва звіту КВ, код КВ	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох послідовностях таблеток нікорандилу 20 мг та препарату Ікорель (референтний) після прийому дози 20 мг у здорових добровольців натщесерце
6 Фаза КВ	Клінічна фаза I (Дослідження біоеквівалентності)
7 Період проведення КВ	3 05 травня 2010 року по 9 червня 2010 року
8 Країни, де проводилось КВ	Квебек, Канада
9 Кількість досліджуваних	Зареєстровано та рандомізовано: 41 Вибули: 2 (відкликання інформованої згоди) Виключено: 3 (відкликані) Завершили: 36
10 Мета КВ та другорядні цілі	Метою цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь абсорбції нікорандилу 20 мг таблеток та Ікорелю (референт), що застосовувався у вигляді таблеток по 1 x 20 мг, натщесерце.
11 Дизайн КВ	Одноцентрове, відкрите, однодозове, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох послідовностях, проведене натщесерце.
12 Основні критерії включення	Суб'єкти повинні були бути здоровими, дорослими, віком від 18 років; індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² . Усі суб'єкти повинні були відповідати критеріям включення та виключення, описаним у протоколі, і були визнані придатними для участі в цьому дослідженні на основі медичної та медикаментозної історії, демографічних даних (включаючи стать, вік, расу, масу тіла (кг), зріст (см) та ІМТ (кг/м ²)), вимірювання життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), фізикального обстеження, аналізу сечі на наркотики, тесту на вагітність (для жінок) та клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), антитіла до вірусу гепатиту С (ВГС) та поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg)).
13 Досліджувани	Назва: Нікорандил 20 мг таблетки

й лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза/Спосіб застосування: 1x20 мг таблетка/перорально
14 Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: ІКОРЕЛЬ (Нікорандил) 20 мг таблетки Доза/Спосіб застосування: 1x20 мг таблетка/перорально
15 Супутня терапія	Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії.
16 Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , залишкова площа, T_{max} , $T_{1/2\ el}$ і K_{el} . Безпека: Побічні явища, показники життєво важливих функцій (включаючи температуру ротової порожнини) та стандартні лабораторні дослідження. Критерії біоеквівалентності для нікорандилу: 90% геометричні довірчі інтервали відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів з ANOVA для ln-трансформованих AUC_{0-t} та C_{max} повинні знаходитися в межах від 80% до 125%,
17 Критерії оцінки безпеки	Вимірювання безпеки, проведені протягом дослідження, представлені нижче. Тест сечі на вагітність проводився для всіх пацієнток під час скринінгу. Крім того, тест на вагітність у сироватці крові проводився перед прийомом препарату в кожному періоді. Клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, біохімічні та аналіз сечі) проводилися для кожної учасниці під час скринінгу та після завершення дослідження. Вимірювання життєво важливих показників (артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихання та температури ротової порожнини) проводилося під час скринінгу та після дослідження. Крім того, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у положенні сидячи проводили перед прийомом препарату та приблизно через 0,5, 1, 2, 4 та 8 годин після прийому, у кожному періоді. Відповідно до прийнятого СОП Анафарм, вимірювання життєво важливих показників повторювали принаймні один раз якомога швидше після першого запланованого вимірювання на вимогу співдослідника. Протягом усього дослідження суб'єкти перебували під наглядом для виявлення побічних реакцій. Під час реєстрації та вибуття з дослідження учасникам ставили стандартне запитання про появу будь-яких нових проблем зі здоров'ям. Реєструвалися всі побічні реакції, включаючи ті, про які повідомлялося протягом 5 днів після останнього прийому препарату. Співдослідник був присутній під час введення препарату і протягом 4 годин після введення препарату останньому суб'єкту в кожному періоді. Співдослідник був на зв'язку протягом усього дослідження.
18 Статистичні методи	Фармакокінетика: <ul style="list-style-type: none"> • Параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA) для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $T_{1/2\ el}$ і K_{el}; геометричні довірчі інтервали для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max}; непараметричний критерій (Вілкоксона) для T_{max}; • Коваріанти в моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт

	<p>всередині послідовності, період і лікування;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Логарифмічно трансформовані параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. <p>Критерії біоеквівалентності для нікорандилу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% геометричні довірчі інтервали відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів з ANOVA для ln-трансформованих AUC_{0-t} та C_{max} повинні знаходитися в межах від 80% до 125%. 																												
<p>19 Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>У дослідженні брали участь представники спільноти в цілому (афроамериканці, європейці, латиноамериканці), чоловіки та жінки. Чоловіки та жінки. Демографічні дані (n=36) складала вік 50+13 років, вага – 70,1±13,2 кг.</p>																												
<p>20 Результати ефективності</p>	<p>За допомогою ANOVA не було виявлено статистично значущої різниці між лікуваннями для трансформованих AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}, а також для нетрансформованих K_{el} та $T_{1/2\ el}$. За допомогою критерію Вілкоксона було виявлено статистично значущу різницю між лікуваннями для T_{max}.</p> <p>Середній T_{max} для нікорандилу був дещо нижчим для досліджуваного препарату (0,343 години (~21 хв)) порівняно з референтним препаратом (0,449 години (~27 хв)). Ця незначна різниця в середньому T_{max} між препаратами не повинна мати клінічного значення, оскільки нікорандил показаний для профілактики та довготривалого лікування хронічної стабільної стенокардії та для зниження ризику гострих коронарних синдромів у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією. Крім того, ANOVA не виявила значущого ефекту лікування для параметра C_{max}/AUC_{0-t}, який зазвичай розглядається як оцінка швидкості абсорбції (результати не представлені), тому ця статистично значуща різниця між двома препаратами щодо T_{max} не повинна мати впливу на висновок про біоеквівалентність.</p> <p>Середня залишкова площа становила менше 20% для всіх методів лікування, що вказує на те, що відбір зразків протягом 8 годин був достатнім. Коефіцієнти варіації відносно одне одного становили відповідно 13,31%, 12,99% та 28,13% для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. Результати фармакокінетичних параметрів, розрахованих для кожного методу лікування, наведені в таблиці 3</p> <p>Таблиця 3: Фармакокінетичні параметри (n=36) нікорандилу після прийому Нікорандилу 20 мг таблеток та Ікорелю 20 мг таблеток (середнє арифметичне = СВ та співвідношення)</p> <table border="1" data-bbox="443 1659 1385 2040"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Нікорандил</th> <th>Ікорель</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (г) медіана</td> <td>0.333</td> <td>0.417</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>367,94±122,93</td> <td>358,31±159,70</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>AUC_T (нг·год/мл)</td> <td>586,80±127,93</td> <td>574,59±146,86</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (нг·год/мл)</td> <td>598,07±129,52</td> <td>583,96±147,70</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (год)</td> <td>0,99±0,22</td> <td>0,98±0,25</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (год⁻¹)</td> <td>0,7300±0,1588</td> <td>0,7475±0,1670</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення досліджуваного до референтного значення, а також</p>	Параметри	Нікорандил	Ікорель	P	T_{max} (г) медіана	0.333	0.417	НЗ	C_{max} (нг/мл)	367,94±122,93	358,31±159,70	НЗ	AUC_T (нг·год/мл)	586,80±127,93	574,59±146,86	НЗ	AUC_{inf} (нг·год/мл)	598,07±129,52	583,96±147,70	НЗ	$T_{1/2}$ (год)	0,99±0,22	0,98±0,25	НЗ	K_{el} (год ⁻¹)	0,7300±0,1588	0,7475±0,1670	
Параметри	Нікорандил	Ікорель	P																										
T_{max} (г) медіана	0.333	0.417	НЗ																										
C_{max} (нг/мл)	367,94±122,93	358,31±159,70	НЗ																										
AUC_T (нг·год/мл)	586,80±127,93	574,59±146,86	НЗ																										
AUC_{inf} (нг·год/мл)	598,07±129,52	583,96±147,70	НЗ																										
$T_{1/2}$ (год)	0,99±0,22	0,98±0,25	НЗ																										
K_{el} (год ⁻¹)	0,7300±0,1588	0,7475±0,1670																											

90% довірчі інтервали для параметрів AUC_T , AUC_{inf} і C_{max} , розраховані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), наведені в таблиці 4

Таблиця 4:

Співвідношення досліджуваного до референтного значення, а також 90% довірчі інтервали для параметрів AUC_T , AUC_{inf} і C_{max} (n=36) після прийому Нікорандилу 20 мг таблеток та Ікорелю 20 мг таблеток (середнє арифметичне = СВ та співвідношення)

Параметри	Співвідношення (% Реф)	90% довірчий інтервал (%)
AUC_T (нг·год/мл)	103,05	97,75-108,65
AUC_{inf} (нг·год/мл)	103,26	98,06-108,74
C_{max} (нг/мл)	105,83	94,79-118,15

Критерії біоеквівалентності були виконані, оскільки для кожного параметра (AUC_T , AUC_{inf} та C_{max}) відповідний 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного та референтного препаратів знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00-125,00%.

Таким чином, результати цього дослідження продемонстрували біоеквівалентність між таблетками Нікорандил 20 мг та Ікорель 20 мг після перорального застосування дози 20 мг.

21 Результати безпеки

Загалом про 136 побічних реакцій, що виникли під час лікування повідомили 34 з 41 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (вибірка для оцінки безпеки). Розподіл за групами лікування наведено нижче: 76 побічних реакцій, що виникли під час лікування про які повідомили 76,3% (n=29) з 38 осіб, які отримували лікування А, та 60 побічних реакцій, що виникли під час лікування про які повідомили 67,5% (n=27) з 40 осіб, які отримували лікування В. Найпоширенішими побічними реакціями, що виникли під час лікування були "Гіпотензії", про які повідомили 58,5% (n=24) осіб, які складали вибірку для оцінки безпеки, "Головний біль", про який повідомляли 36,6% (n=15) осіб, які складали вибірку для оцінки безпеки, про "вазодилатацію" повідомили 29,3% (n=12) осіб, які складали вибірку для оцінки безпеки, "запаморочення" - 24,4% (n=10), а "нудоту" - 22,0% (n=9) осіб, які складали вибірку для оцінки безпеки (n=41). Ці побічні реакції (ПР) очікуються при застосуванні нікорандилу згідно з монографією референтного препарату. Загальна кількість ПР та кількість пацієнтів, які зазнали ПР, була вищою у групі лікування А порівняно з групою лікування В. Принципова різниця у кількості пацієнтів, які зазнали ПР, спостерігалася для терміну COSTART "Гіпотензії" (23 пацієнти у групі лікування А та 15 пацієнтів у групі лікування В). З них 10 з 24 учасників пережили цю подію один раз (9 після лікування А і 1 після лікування В). Решта пацієнтів (14) повідомили про це явище після обох методів лікування. Аналіз даних щодо ПР, отриманих для лікування препаратами А та В для окремих пацієнтів, які зазнали цього явища, показав, що різниця не була пов'язана з профілем ПР цих двох препаратів. Крім того, більшість цих явищ оцінювалися як легкі за ступенем тяжкості, і не очікувалося, що вони становитимуть загрозу безпеці. Відмінності в частоті виникнення ПР у суб'єктів, які отримували різні препарати, зазвичай спостерігаються в таких клінічних дослідженнях через

	<p>дизайн дослідження: коротка тривалість дослідження, невелика досліджувана популяція, здорові суб'єкти, які раніше не звикли до дози, та однократний прийом кожного препарату в кожний період; отже, виявлену різницю між препаратами можна віднести до випадкового ефекту і вважати несуттєвою. Із 136 повідомлених побічних реакцій, які виникли під час лікування 87 були оцінені як легкі, 47 - як помірні та 2 - як тяжкі. Із 136 зареєстрованих побічних реакцій, які виникли під час лікування зв'язок 39 був оцінений як ймовірний, 84 - як можливий, 2 - як віддалений і 11 - як не пов'язаний. Під час цього дослідження не повідомлялося про летальні випадки або серйозні ПР. Чотири (4) суб'єкти повідомили про значні ПР. Під час дослідження безпека цих суб'єктів не була під загрозою.</p> <p>Після завершення клінічної частини дослідження результати, отримані від суб'єктів, які пройшли післядослідницькі процедури, включаючи лабораторні аналізи та вимірювання життєво важливих показників (включаючи температуру ротової порожнини), підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я суб'єктів.</p>
<p>22 Висновок (заключення)</p>	<p>Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза про біоеквівалентність препаратів буде прийнята, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середніх за методом найменших квадратів досліджуваного та референтного препаратів для AUC_{0-t} та C_{max}, трансформованих у плазмі крові, знаходяться в межах прийнятного діапазону від 80% до 125%. Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки всі 90% геометричних довірчих інтервалів знаходилися в межах прийнятного діапазону. На основі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний нікорандил (лікування А) є біоеквівалентним референтному Ікорелю (лікування В) після прийому дози 20 мг натщесерце.</p> <p>Безпека: Серйозних побічних реакцій не було, і не спостерігалось суттєвих відмінностей у профілях безпеки між препаратами.</p>

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

