

Ж.М. Кравчук¹, І.Е. Кузнецов², В. Кубеш³, Г.В. Цапко², Н.М. Сотниченко¹, А.М. Дорошенко¹
¹ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
²ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ», Україна
³ТОВ «Квінта-Аналітика», Чеська Республіка

Біоеквівалентність лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС[®] А (фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну) оригінальному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ[®]: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження за участю здорових добровольців

Мета — у порівняльному рандомізованому перехресному клінічному дослідженні з двома періодами і двома послідовностями (за схемою TR/RT) за участю здорових добровольців довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС[®] А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ[®], таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд (Ірландія). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці чоловічої та жіночої статі у кожний період одноразово натще приймали по 1 таблетці тестового або референтного лікарського засобу. Зразки крові відбирали впродовж 72 год. Кількісне визначення в плазмі крові добровольців периндоприлу і амлодипіну проводили методом високоєфективної рідинної хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектуванням. **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників периндоприлу включено дані 42, амлодипіну — 41 здорового добровольця. Середні значення C_{max} для периндоприлу та амлодипіну відповідно становили 89,43±29,17 та 5,798±1,430 нг/мл для тестового лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС[®] А і 91,02±26,05 та 5,748±1,386 нг/мл — для референтного лікарського засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ[®]. Середні значення AUC_{0-t} периндоприлу та AUC_{0-72} амлодипіну після прийому тестового лікарського засобу відповідно становили 97,67±30,95 та 219,293±65,274 нг·год/мл, референтного — 102,74±31,98 та 215,675±61,202 нг·год/мл. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} (91,80–103,13% для периндоприлу і 96,43–104,86% — для амлодипіну), AUC_{0-t} периндоприлу (92,09–97,85%) та AUC_{0-72} амлодипіну (98,28–103,99%) для лікарських засобів ПЕРІНДОПРЕС[®] А та Бі-ПРЕСТАРИУМ[®] відповідали попередньо встановленому критерію біоеквівалентності (80,00–125,00%). Додатковим підтвердженням біоеквівалентності є відповідність вищезазначеному критерію меж 90% довірчих інтервалів відношень геометричних середніх значень C_{max} (92,66–103,07%) і AUC_{0-72} (94,91–99,85%) для периндоприлату (активний метаболіт периндоприлу). **Висновки.** Доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС[®] А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ[®], таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну, згідно з сучасними регуляторними стандартами.

Ключові слова: біоеквівалентність, периндоприл, амлодипін, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний лікарський засіб.

Вступ

Від підвищеного артеріального тиску (АТ) у світі страждають понад 1,1 млрд осіб, при цьому близько 30–40% дорослих працездатного віку (25–64 роки) мають артеріальну гіпертензію (АГ) і лише 1/3 пацієнтів вдається контролювати рівень АТ (Rathathaniou G. et al., 2015; Shirley M., McCormack P.L., 2015; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Найчастіші причини недостатньої ефективності медикаментозної терапії АГ — неадекватна монотерапія або застосування нерациональних комбінацій антигіпертензивних препаратів (Sanbakan B., 2013; Guerrero-Garcia C., Rubio-Guerra A.F., 2018).

Контроль АТ при АГ є ключовим для запобігання ураженню органів-мішеней. Так, зниження діастолічного АТ приблизно на 5 мм рт. ст. упродовж 5 років супроводжується зменшенням

ризиків інсульту на 42% та ішемічної хвороби серця — на 14% (Collins R. et al., 1990).

У розвитку АГ залучені численні механізми. Спрямовання терапії лише на одну з ланок патогенезу захворювання знижує шанси на успіх у досягненні цільових значень АТ (Gradman A.H. et al., 2011; Neutel J.M., Smith D.H.G., 2013). З огляду на це для успішного контролю АТ рекомендують застосовувати комбінацію антигіпертензивних лікарських засобів з різними механізмами дії для досягнення адитивного або синергічного ефектів (Williams B. et al., 2018). Перевагами комбінованої терапії АГ, зокрема, є зниження частоти небажаних ефектів під час лікування, швидше досягнення цільових рівнів АТ та забезпечення більшого рівня протекції органів-мішеней (Opafil S. et al., 2018).

У числі раціональних підходів до комбінованої фармакотерапії АГ запропоновано інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту периндоприл у поєднанні з блокаторм повільних кальцієвих каналів 3-го покоління амлодипіном (Shirley M., McCormack P.L., 2015; Liakos C.I. et al., 2017). Обидва компоненти комбінації знижують периферичний опір судин: периндоприл — шляхом пригнічення утворення потужного вазоконстриктора, ангіотензину II, амлодипін — завдяки прямій релаксуючій дії на гладкі м'язи судин (Shirley M., McCormack P.L., 2015).

Фіксовані комбінації лікарських засобів (тобто поєднання декількох діючих речовин в одній лікарській формі) є оптимальними з точки зору зручності застосування та комплаєнсу. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) застосування фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів підвищує прихильність пацієнтів до лікування та покращує контроль АТ (Fleig S.V. et al., 2018; Williams B. et al., 2018). Результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень свідчать, що застосування фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, яку вперше розроблено компанією «Серв'є», дозволяє ефективніше знижувати АТ порівняно з монотерапією кожним із компонентів комбінації ($p < 0,05$) (Elliott W.J. et al., 2015; Laurent S. et al., 2015).

На думку експертів, в Україні поширеність АГ є високою (близько 12 млн хворих), а рівень її контролю — низьким, що спричинено в тому числі недотриманням схем лікування, недостатнім розумінням його важливості, а також побоюваннями стосовно можливості виникнення небажаних реакцій (Сіренко Ю.М. та співавт., 2017). Покращити ситуацію можна шляхом виведення на фармацевтичний ринок України дешевших сучасних антигіпертензивних засобів у формі фіксованих комбінацій, що дозволить ширшим верствам населення отримувати лікування АГ відповідно до сучасних стандартів. З цією метою ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено лікарський засіб ПЕРІНДОПРЕС® А, який є генеричним аналогом лікарського засобу Бі-ПРЕСТАРІУМ® — оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу і амлодипіну виробництва фармацевтичної компанії Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд (Ірландія). Лікарський засіб ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, розроблений у двох дозуваннях: 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну або 4 мг периндоприлу трет-бутиламіну/5 мг амлодипіну.

Згідно з сучасними вимогами до реєстрації лікарських засобів у країнах зі строгою регуляторною системою у сфері контролю над обігом лікарських засобів, у тому числі в Україні, одним із ключових доказів взаємозамінності генеричного лікарського засобу у твердій лікарській формі, зокрема в таблетках, є підтвердження його біоеквівалентності (еквівалентної біодоступності) оригінальному (референтному) лікарському засобу в клінічному випробуванні за участю здорових добровольців. Однак, якщо генеричний лікарський засіб, як і оригінальний референтний препарат, представлений декількома дозуваннями, клінічне дослідження біоеквівалентності *in vivo* зазвичай проводять для найбільш чутливого для виявлення потенційних відмінностей між генеричним і референтним засобами дозування (зазвичай найвищого дозування) (EMA, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, 2018).

Важливим практичним наслідком підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному є можливість екстраполювати доведену за результатами доклінічних

і клінічних досліджень ефективність та безпеку референтного лікарського засобу на генеричний. Відповідно, за умов доведення біоеквівалентності, ефективність та безпека цих лікарських засобів по суті однакові.

З огляду на це сплановано та проведено клінічне дослідження, мета якого — доведення біоеквівалентності лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) у вищому дозуванні (8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну) референтному (оригінальному) лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРІУМ®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд (Ірландія) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності за одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

Відзначимо, що еквівалентність генеричного лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, у нижчому дозуванні (4 мг периндоприлу трет-бутиламіну/5 мг амлодипіну) оригінальному референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРІУМ®, таблетки, 5 мг периндоприлу аргініну/5 мг амлодипіну, доведено у належних дослідженнях *in vitro* відповідно до вимог процедури вейвера (тобто обґрунтованого дозволу на відмову від проведення клінічного випробування) для нижчих дозувань згідно з міжнародними і вітчизняними настановами з біоеквівалентності (EMA, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, 2018).

Також зауважимо, що досліджувані лікарські засоби містять різні солі периндоприлу — третбутиламінову та аргінінову. Біоеквівалентність обох солей периндоприлу доведено компанією-розробником оригінального лікарського засобу у відповідному клінічному випробуванні, в якому зокрема встановлено, що при прийомі 8 мг третбутиламінової солі всмоктується така сама кількість периндоприлу, як при прийомі 10 мг аргінінової солі. Відмінність у дозуванні (тобто 8 мг периндоприлу третбутиламіну або 10 мг периндоприлу аргініну) зумовлена різними молекулярними масами відповідних солей активної речовини, хоча вміст власне периндоприлу є еквівалентним (Telejko E., 2007).

Об'єкт і методи дослідження

Клінічне дослідження проведено відповідно до чинного законодавства України (Верховна Рада України, 1996; МОЗ України, 2005; 2009; СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008, 2009; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, 2018), міжнародних рекомендацій (OECD, 2004; EMA, 2010; 2015; 2016; European Commission, 2013; ICH, 2016; WHO TRS N 996, 2016) та етичних принципів Гельсінкської декларації.

Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в ТОВ «КДЦ «ФАРМ-БІОТЕСТ» (Україна) за участю 58 добровольців чоловічої та жіночої статі віком 18–55 років, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. У ході дослідження стандартизовано умови перебування добровольців у стаціонарі, їх режим харчування, вживання рідини та фізичної активності.

Досліджувані лікарські засоби

Тестовий (Т) лікарський засіб — ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Референтний (Р) лікарський засіб — оригінальна фіксована комбінація амлодипіну і периндоприлу — Бі-ПРЕСТАРІУМ®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну, Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд (Ірландія).



Рис. 1. Дизайн дослідження біоеквівалентності лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРІУМ®
Тут і далі: ДІ — довірчий інтервал; AUC_{0-1} — площа під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається; AUC_{0-72} — площа під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до 72 год; C_{max} — максимальна концентрація в плазмі крові; Т — тестовий лікарський засіб ПЕРІНДОПРЕС® А; Р — референтний лікарський засіб Бі-ПРЕСТАРІУМ®.

Дизайн дослідження

Проведено порівняльне рандомізоване перехресне клінічне дослідження з двома періодами і двома послідовностями (за схемою TR/RT). Згідно з протоколом у кожній із двох періодів дослідження здорові добровольці приймали 1 таблетку досліджуваного (Т або R) лікарського засобу одноразово натще, після 10-годинного голодування. Біоаналітичний етап дослідження проводили із засліпленням, тобто на етапі визначення концентрації амлодипіну, периндоприлу та периндоприлату біоаналітична лабораторія не мала даних про належність зразків плазми крові до тестового чи референтного лікарського засобу. Схематично дизайн дослідження представлено на рис. 1.

Після проходження скринінгу та рандомізації, у I період дослідження кожен здоровий доброволець натще одноразово прийняв 1 таблетку лікарського засобу Т або 1 таблетку лікарського засобу R. Після періоду відмивання кожен доброволець, який у I період отримав лікарський засіб Т, у II період прийняв 1 таблетку лікарського засобу R, а доброволець, який у I період отримав лікарський засіб R, у II період — 1 таблетку лікарського засобу Т (див. рис. 1).

Біоаналітична частина дослідження

Для оцінки фармакокінетичних параметрів у кожного здорового добровольця в рамках кожного періоду випробування впродовж 72 год відібрано по 26 проб крові.

Аналітичну частину дослідження та статистичну обробку фармакокінетичних даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., Прага, Чеська Республіка). Цю лабораторію сертифіковано чеським регуляторним органом (SUKL) згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP). Кількісне визначення периндоприлу і амлодипіну в плазмі крові у здорових добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС). Методику кількісного визначення концентрації периндоприлу і амлодипіну в плазмі крові людини валідовано згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями (Жукова Н.А. і соавт., 2013; ЕМА, 2015). Зважаючи на те що фармакологічні ефекти периндоприлу переважно зумовлені його активним метаболітом периндоприлатом (Reid J.L. et al., 1987), його концентрації також визначали в плазмі крові у здорових добровольців методом ВЕРХ-МС/МС.

Статистичний аналіз

У ході статистичного аналізу фармакокінетичних даних побудовано індивідуальні графіки залежності концентрації кожного аналіту (периндоприлу, периндоприлату та амлодипіну) від часу у вихідних і логарифмічно перетворених значеннях для кожного добровольця при прийомі референтного і тестового лікарського засобу.

На основі отриманих даних для периндоприлу визначено такі параметри фармакокінетики: максимальну концентрацію (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації (T_{max}), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається (AUC_{0-t}), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), константу швидкості елімінації (K_{el}) та період напіввиведення ($T_{1/2}$).

Для амлодипіну та периндоприлату визначали C_{max} і T_{max} , а також площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до 72 год (AUC_{0-72}), тобто часової точки, яка відповідала останньому відбору крові для аналізу фармакокінетики.

Для показників C_{max} , AUC_{0-t} (для периндоприлу), AUC_{0-72} (для амлодипіну та периндоприлату) і $AUC_{0-\infty}$ (для периндоприлу) виконано багатofакторний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

Для оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників C_{max} та AUC_{0-t} для периндоприлу або C_{max} та AUC_{0-72} — для амлодипіну. Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходяться в діапазоні 80,00–125,00% (ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, 2018). Оскільки фармакологічні ефекти периндоприлу переважно зумовлені його активним метаболітом периндоприлатом (Reid J.L. et al., 1987), оцінку 90% ДІ відношення геометричних

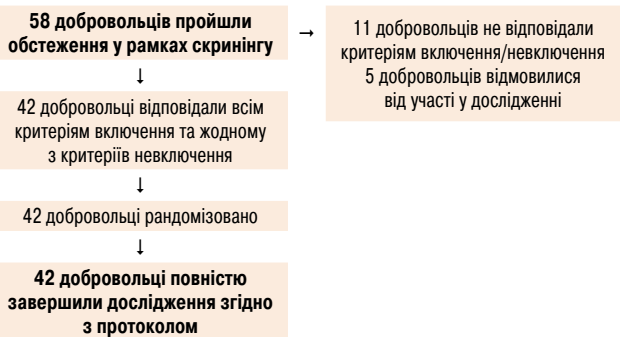


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ®

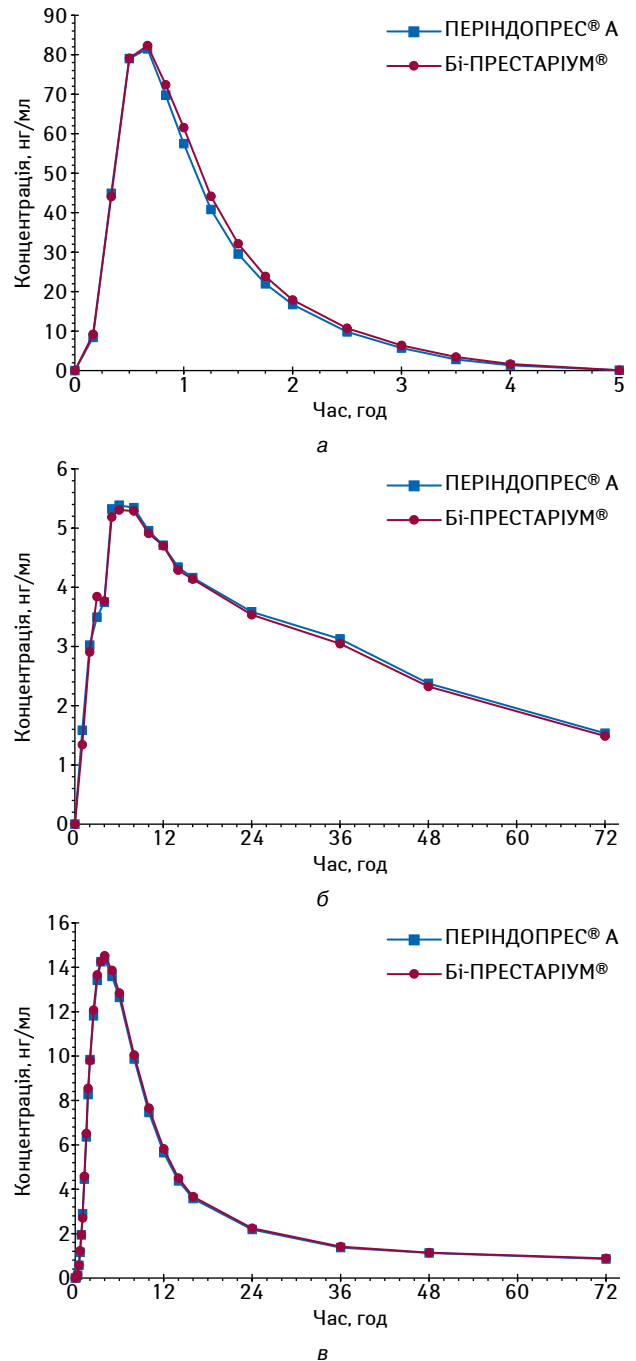


Рис. 3. Усереднені криві залежності концентрація – час для тестового лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А та референтного лікарського засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ® в часових точках забору зразків крові: а – для периндоприлу (n=42); б – для амлодипіну (n=41); в – для периндоприлату (n=42)

середніх значень показників C_{max} та AUC_{0-72} також додатково про-
водили для периндоприлату.

Статистичну обробку фармакокінетичних даних виконано за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin Professional» («Pharsight Corporation», США), «SAS®» («SAS Institute Inc.», США) і «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

Оцінка переносимості та безпеки

Переносимість та безпеку досліджуваних лікарських засобів оцінювали на основі даних, отриманих шляхом реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), та результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстежень добровольців.

Результати та їх обговорення

Дослідження розпочато після затвердження протоколу Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України (наказ МОЗ України від 21.01.2019 р. № 146) та схвалення Комісією з питань етики при ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ».

Розподіл добровольців у ході дослідження представлено на рис. 2. За результатами скринінгу 42 здорових добровольці відповідали всім критеріям включення/невключення (середній вік \pm стандартне відхилення — 34,24 \pm 9,09 року; стать — 25 жінок і 17 чоловіків). Усі 42 здорових добровольці повністю завершили дослідження.

Оцінка біоеквівалентності

Для проведення аналізу фармакокінетичних показників периндоприлу та периндоприлату включено дані 42 добровольців,

амлодипіну — 41 добровольця, оскільки в одного добровольця перед прийомом досліджуваного лікарського засобу у II період концентрація амлодипіну перевищувала 5% від C_{max} . За результатами визначення індивідуальних концентрацій периндоприлу, амлодипіну та периндоприлату в плазмі крові добровольців після прийому тестового і референтного лікарських засобів отримано такі усереднені криві залежності концентрація — час (рис. 3а–в).

На основі індивідуальних концентрацій периндоприлу, амлодипіну та периндоприлату в плазмі крові здорових добровольців розраховано як основні, так і додаткові фармакокінетичні параметри (табл. 1 і 2).

Розраховані межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень C_{max} і AUC_{0-t} (або AUC_{0-72} для амлодипіну) для досліджуваних лікарських засобів відповідно становили 91,80–103,13% і 92,09–97,85% для периндоприлу та 96,43–104,86% і 98,28–103,99% — для амлодипіну. Отже, отримані числові значення задовольняють критерій прийняття біоеквівалентності (80,00–125,00%) (табл. 3).

Додатковим підтвердженням біоеквівалентності є відповідність 90% ДІ відношення геометричних середніх $AUC_{0-\infty}$ периндоприлу для досліджуваних лікарських засобів (92,31–97,83%) критерію прийняття біоеквівалентності (80,00–125,00%).

Межі 90% ДІ відношень геометричних середніх значень C_{max} (92,66–103,07%) і AUC_{0-72} (94,91–99,85%) для периндоприлату додатково підтверджують біоеквівалентність генеричного лікарського засобу. Отже, після одноразового прийому досліджуваних лікарських засобів продемонстровано подібність фармакокіне-

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для периндоприлу у здорових добровольців (n=42)

Лікарські засоби	C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	AUC_{0-t} , нг · год/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг · год/мл	K_{el} , год ⁻¹	$T_{1/2}$, год
ПЕРИНДОПРЕС® А	89,43 \pm 29,17	0,67 (0,50–1,00)	97,67 \pm 30,95	100,90 \pm 31,25	1,05749 \pm 0,16348	0,64 (0,48–1,08)
Бі-ПРЕСТАРИУМ®	91,02 \pm 26,05	0,67 (0,33–1,00)	102,74 \pm 31,98	106,13 \pm 32,52	1,02688 \pm 0,16386	0,67 (0,52–1,08)

Для C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ та K_{el} дані наведено як середнє значення \pm стандартне відхилення, для T_{max} та $T_{1/2}$ — як медіана (мінімальне і максимальне значення); n — кількість суб'єктів дослідження, включених в аналіз.

Таблиця 2. Фармакокінетичні параметри для амлодипіну та периндоприлату у здорових добровольців

Лікарські засоби	C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	AUC_{0-72} , нг · год/мл
Амлодипін (n=41)			
ПЕРИНДОПРЕС® А	5,798 \pm 1,430	6,00 (2,00–12,00)	219,293 \pm 65,274
Бі-ПРЕСТАРИУМ®	5,748 \pm 1,386	6,00 (2,00–14,02)	215,675 \pm 61,202
Периндоприлат (n=42)			
ПЕРИНДОПРЕС® А	15,28 \pm 6,84	4,00 (2,50–8,00)	214,14 \pm 55,57
Бі-ПРЕСТАРИУМ®	15,43 \pm 6,30	4,00 (2,50–8,00)	218,61 \pm 49,93

Для C_{max} і AUC_{0-72} дані наведено як середнє значення \pm стандартне відхилення, для T_{max} — як медіана (мінімальне і максимальне значення); n — кількість суб'єктів дослідження, включених в аналіз.

Таблиця 3. Оцінка 90% ДІ для відношення геометричних середніх показників фармакокінетики для тестового (ПЕРИНДОПРЕС® А) та референтного (Бі-ПРЕСТАРИУМ®) лікарських засобів

Параметр	Геометричне середнє найменших квадратів				Нижня межа 90% ДІ (%)	Відношення Т/Р (%)	Верхня межа 90% ДІ (%)	Висновок про біоеквівалентність
	n	T	n	R				
Периндоприл								
AUC_{0-t} , нг · год/мл	42	93,34	42	98,33	92,09	94,92	97,85	ТАК
C_{max} , нг/мл	42	84,68	42	87,03	91,80	97,30	103,13	ТАК
Амлодипін								
AUC_{0-72} , нг · год/мл	41	209,159	41	206,887	98,28	101,10	103,99	ТАК
C_{max} , нг/мл	41	5,608	41	5,577	96,43	100,56	104,86	ТАК

n — кількість суб'єктів дослідження, включених в аналіз; T — тестовий лікарський засіб ПЕРИНДОПРЕС® А; R — референтний лікарський засіб Бі-ПРЕСТАРИУМ®.

тичних профілів як для відносно малоактивного периндоприлу (pro-drug), так і для його основного фармакологічно активного метаболіту — периндоприлату. Цей факт є додатковим підтвердженням еквівалентності ефектів досліджуваних лікарських засобів щодо ефективності та безпеки.

Таким чином, ґрунтуючись на результатах оцінки C_{max} та AUC_{0-1} для периндоприлу і C_{max} та AUC_{0-72} для амлодипіну у здорових добровольців, доведено, що генеричний лікарський засіб ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну.

Аналіз переносимості та безпеки

До аналізу переносимості та безпеки включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу будь-якого з досліджуваних лікарських засобів (n=42).

Після одноразового прийому тестового або референтного лікарських засобів ПР відзначали у 9 (21%) і 13 (31%) добровольців відповідно. Усі ПР були несерйозними, легкого ступеня тяжкості (окрім одного випадку ПР середнього ступеня тяжкості) та не потребували будь-яких додаткових дій. Найчастішими ПР були реакції з боку нервової системи: головний біль (38,1%) і втомлюваність (4,8%). Наслідок усіх ПР — одужання без залишкових явищ, взаємозв'язок із прийомом досліджуваних лікарських засобів — обґрунтований (за оцінкою дослідника). Усі ПР були передбачуваними.

У добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень упродовж дослідження за результатами фізикального обстеження з визначенням основних вітальних показників, клініко-лабораторного обстеження та електрокардіографії.

Отже, аналіз результатів обстеження 42 здорових добровольців свідчить про порівнянну переносимість та безпеку після одноразового прийому лікарських засобів ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, та Бі-ПРЕСТАРИУМ®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну.

Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну/10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» референтному лікарському засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну/10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд (Ірландія).

2. За даними клінічного випробування обидва досліджувані лікарські засоби характеризувалися подібним профілем переносимості та безпеки за умов одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

Спонсор дослідження

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

висловлює подяку співробітникам

ТОВ «КДЦ «ФАРМБЮТЕСТ» (Україна) та біоаналітичної лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (Чеська Республіка) за проведення дослідження та обробку його результатів.

Список використаної літератури

Верховна Рада України (1996) Закон України від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>).

Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис І.В., Падалко Н.Н. (2013) Валидація біоаналітичного метода. Метод. рекомендації. ГЗЦ МЗ України, Київ, 35 с.

МОЗ України (2005) Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження 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» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>).

МОЗ України (2009) Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).

МОЗ України (2019) Наказ МОЗ України від 21.01.2019 р. № 146 «Про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та затвердження суттєвих поправок» (<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21012019-146-pro-provedennja-klinichnih-viprobuvan-likarskih-zasobiv-ta-zatverdzhennja-suttevih-popravok>).

Сіренко Ю.М., Лутай М.І., Несукай О.Г. та ін. (2017) Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів. Здоров'я України, 421: 5–7.

СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 (2009) Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». Київ, 48 с.

СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 (2018) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України № 2014 від 02.11.2018 р.

Sanbakan B. (2013) Rational approaches to the treatment of hypertension: drug therapy-monootherapy, combination, or fixed-dose combination? *Kidney Int. Suppl.* (2011), 3(4): 349–351.

Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335: 827–838.

Elliott W.J., Whitmore J., Feldstein J.D. et al. (2015) Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 9(4): 266–274.

EMA (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).

EMA (2015) Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/192217/2009 Rev. 1 Corr 2 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf).

EMA (2016) Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/199 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf).

European Commission (2013) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf, http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/summary/2012_07_summary_en.pdf).

Feig S.V., Weger B., Haller H., Limbourg F.P. (2018) Effectiveness of a fixed-dose, single-pill combination of perindopril and amlodipine in patients with hypertension: a non-interventional study. *Adv. Ther.*, 35(3): 353–366.

Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. et al. (2011) Combination therapy in hypertension. *J. Clin. Hypertens.*, 13(3): 146–154.

Guerrero-Garcia C., Rubio-Guerra A.F. (2018) Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context.*, 7: 212531.

ICH (2016) Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) (https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf).

Laurent S., Parati G., Chazova I. et al. (2015) Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J. Hypertens.*, 33(3): 653–662.

Liakos C.I., Papadopoulos D.P., Kotsis V.T. (2017) Adherence to treatment, safety, tolerance, and effectiveness of Perindopril/Amlodipine fixed-dose combination in Greek patients with hypertension and stable coronary artery disease: A pan-hellenic prospective observational study of daily clinical practice. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 17(5): 391–398.

NCD Risk Factor Collaboration (2017) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*, 389: 37–55.

Neutel J.M., Smith D.H.G. (2013) Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc. Ther.*, 31(5): 251–258.

OECD (2004) The OECD principles of good laboratory practice (GLP).

Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L. et al. (2018) Hypertension. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 4: 18014.

Papathanasiou G., Zerva E., Zacharis I. et al. (2015) Association of high blood pressure with body mass index, smoking and physical activity in healthy young adults. *Open. Cardiovasc. Med. J.*, 9: 5–17.

Reid J.L., Lees K.R., Perret L. (1987) Perindopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor—Clinical pharmacological studies in healthy subjects. *Clinical and experimental hypertension. Part A: Theory and Practice*, 9(2–3): 361–364.

Shirley M., McCormack P.L. (2015) Perindopril/amlodipine (Prestalia®): a review in hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*, 15: 363–370.

Telejko E. (2007) Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin.*, 23(5): 953–960.

WHO TRS N 996 (2016) Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. Annex 9.

Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.*, 39(33): 3021–3104.

Биоэквивалентность лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина) оригинальному лекарственному средству Би-ПРЕСТАРИУМ®: результаты рандомизированного перекрестного клинического исследования у здоровых добровольцев

Ж.Н. Кравчук, И.Э. Кузнецов, В. Кубеш,
Г.В. Цапко, Н.Н. Сотниченко, А.М. Дорошенко

Резюме. *Цель* — в сравнительном рандомизированном перекрестном клиническом исследовании с двумя периодами и двумя последовательно-натощак (по схеме TR/RT) у здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность тестового лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприла трет-бутиламина/10 мг амлодипина, производства ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарниця» (Украина) референтному лекарственному средству Би-ПРЕСТАРИУМ®, таблетки, 10 мг периндоприла аргинина/10 мг амлодипина, производства Сервье (Ирландия) Индастрис Лтд (Ирландия). *Объект и методы исследования.* Добровольцы мужского и женского пола в каждый период однократно натощак принимали по 1 таблетке тестового или референтного лекарственного средства. Образцы крови отбирали на протяжении 72 ч. Количественное определение в плазме крови добровольцев периндоприла и амлодипина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. *Результаты.* В анализ фармакокинетических показателей периндоприла включены данные 42, амлодипина — 41 здорового добровольца. Средние значения C_{max} для периндоприла и амлодипина соответственно составляли $89,43 \pm 29,17$ и $5,798 \pm 1,430$ нг/мл для тестового лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А и $91,02 \pm 26,05$ и $5,748 \pm 1,386$ нг/мл — для референтного лекарственного средства Би-ПРЕСТАРИУМ®. Средние значения AUC_{0-1} периндоприла и AUC_{0-72} амлодипина после приема тестового лекарственного соответственно составляли $97,67 \pm 30,95$ и $219,293 \pm 65,274$ нг·ч/мл, референтного — $102,74 \pm 31,98$ и $215,675 \pm 61,202$ нг·ч/мл. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений C_{max} (91,80–103,13% для периндоприла и 96,43–104,86% — для амлодипина), AUC_{0-1} периндоприла (92,09–97,85%) и AUC_{0-72} амлодипина (98,28–103,99%) для лекарственных средств ПЕРИНДОПРЕС® А и Би-ПРЕСТАРИУМ® соответствовали предварительно установленному критерию приемлемости для биоэквивалентности (80,00–125,00%). Дополнительным подтверждением биоэквивалентности является соответствие вышеуказанному критерию границ 90% доверительных интервалов отношений геометрических средних значений C_{max} (92,66–103,07%) и AUC_{0-72} (94,91–99,85%) для периндоприлата (активный метаболит периндоприла). *Выводы.* Доказана биоэквивалентность генерического лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А, таблетки, 8 мг периндоприла трет-бутиламина/10 мг амлодипина, референтному лекарственному средству Би-ПРЕСТАРИУМ®, таблетки, 10 мг периндоприла аргинина/10 мг амлодипина, в соответствии с современными регуляторными стандартами.

Ключевые слова: биоэквивалентность, периндоприл, амлодипин, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтное лекарственное средство.

Bioequivalence of a medicinal product PERINDOPRES A (perindopril and amlodipine fixed-dose combination) to the original medicinal product Bi-PRESTARIUM®: the results of a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers

Zh.N. Kravchuk, I.E. Kuznetsov, V. Kubeš,
G.V. Tsapko, N.M. Sotnychenko, A.M. Doroshenko

Summary. *The aim* was to prove the bioequivalence of the test medicinal product PERINDOPRES A, 8 mg perindopril tert-butylamine/10 mg amlodipine tablets, manufactured by PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa» (Ukraine) and the reference medicinal product Bi-PRESTARIUM®, 10 mg perindopril arginine/10 mg amlodipine tablets, manufactured by Servier (Ireland) Industries Ltd (Ireland) in a comparative randomized two-period two-sequence (TR/RT) crossover clinical trial in healthy volunteers. *Materials and methods.* During each period, male and female volunteers took 1 tablet of the test or reference medicinal products in the fasting condition. Blood samples were taken within 72 hours. Quantitative determination of perindopril and amlodipine in blood plasma of the volunteers was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Results.* Data from 42 or 41 healthy volunteers were included in pharmacokinetics analysis of perindopril and amlodipine, respectively. For perindopril and amlodipine, corresponding mean C_{max} values were 89.43 ± 29.17 and 5.798 ± 1.430 ng/mL for the test medicinal product PERINDOPRES A and 91.02 ± 26.05 and 5.748 ± 1.386 ng/mL for the reference medicinal product Bi-PRESTARIUM®. Mean perindopril AUC_{0-1} and mean amlodipine AUC_{0-72} values were 97.67 ± 30.95 and 219.293 ± 65.274 ng·h/mL, respectively, after a single dose of test medicinal product and 102.74 ± 31.98 and 215.675 ± 61.202 ng·h/mL, respectively, after a single dose of reference medicinal product. Ranges of 90% confidence intervals of PERINDOPRES A/Bi-PRESTARIUM® geometric mean ratios for C_{max} (91.80–103.13% for perindopril and 96.43–104.86% for amlodipine), AUC_{0-1} for perindopril (92.09–97.85%), and AUC_{0-72} for amlodipine (98.28–103.99%) meet prespecified acceptance criterion for bioequivalence (80.00–125.00%). Ranges of 90% confidence intervals of test/reference geometric mean ratios for C_{max} (92.66–103.07%) and AUC_{0-72} (94.91–99.85%) of perindoprilat (an active metabolite of perindopril) also meet the criterion and additionally support the bioequivalence. *Conclusions.* The bioequivalence of generic medicinal product PERINDOPRES A, 8 mg perindopril tert-butylamine/10 mg amlodipine tablets, and reference medicinal product Bi-PRESTARIUM®, 10 mg perindopril arginine/10 mg amlodipine tablets, was proven according to the up-to-date regulatory standards.

Key words: bioequivalence, perindopril, amlodipine, tablets, healthy volunteers, generic, reference drug.

Адреса для листування:

Дорошенко Андрій Михайлович
02093, Київ, вул. Бориспільська, 13
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
E-mail: a.doroshenko@darnitsa.ua

Одержано 31.01.2020