

Кравчук Ж.М.¹, Артиш Б.І.², Кубеш В.³, Сотниченко Н.М.¹, Дорошенко А.М.¹

¹ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна

²ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтів Фарма Ресерч», с. Бояни, Чернівецька обл., Україна

³ТОВ «Квінта-Аналітика», м. Прага, Чеська Республіка

Підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу — фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортіазиду й валсартану (Тіара Тріо[®]) референтному лікарському засобу (Exforge НСТ[®]) відповідно до сучасних регуляторних стандартів: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців

Резюме. Мета: у порівняльному рандомізованому перехресному з чотирма періодами й двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) клінічному дослідженні за участі здорових добровольців довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу (ЛЗ) Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному ЛЗ Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартис Фармасьютика С.А.» (Іспанія). **Матеріали та методи.** Добровольці чоловічої й жіночої статі в кожному періоді одноразово натще приймали 1 таблетку тестового або референтного ЛЗ. У I і II періодах зразки крові відбиралися впродовж 72 годин, у III і IV періодах — упродовж 36 годин. Кількісне визначення в плазмі крові добровольців амлодипіну й гідрохлортіазиду (у I і II періодах) і валсартану (у всіх періодах) проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС). **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників включено дані 39 здорових добровольців. Середні значення C_{max} для тестового ЛЗ Тіара Тріо[®] і референтного ЛЗ Exforge НСТ[®] становили $7,485 \pm 1,664$ нг/мл і $7,661 \pm 1,923$ нг/мл відповідно для амлодипіну, $78,63 \pm 20,97$ нг/мл і $78,18 \pm 18,27$ нг/мл відповідно для гідрохлортіазиду і $4,85 \pm 1,88$ мкг/мл і $4,94 \pm 2,18$ мкг/мл відповідно для валсартану. Середні значення AUC_{0-72} амлодипіну, AUC_{0-t} гідрохлортіазиду і AUC_{0-t} валсартану становили $258,454 \pm 64,639$ нг•год/мл, $519,67 \pm 130,55$ нг•год/мл і $31,65 \pm 13,90$ мкг•год/мл відповідно для тестового ЛЗ і $261,086 \pm 71,287$ нг•год/мл, $518,22 \pm 119,93$ нг•год/мл і $31,93 \pm 15,00$ мкг•год/мл відповідно для референтного ЛЗ. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} ($94,55-101,97$ % для амлодипіну, $94,85-105,42$ % для гідрохлортіазиду і $90,71-109,72$ % для валсартану), AUC_{0-72} ($96,82-102,39$ % для амлодипіну) й AUC_{0-t} ($95,11-104,54$ % для гідрохлортіазиду й $92,26-109,27$ % для валсартану) ЛЗ Тіара Тріо[®] й Exforge НСТ[®] відповідають попередньо встановленому критерію прийнятності для біоеквівалентності ($80,00-125,00$ %). Побічні реакції виникли у 8 добровольців після прийому тестового ЛЗ і у 8 добровольців після прийому референтного ЛЗ. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність генеричного ЛЗ Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, референтному ЛЗ Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану. Обидва ЛЗ характеризувалися порівняльною переносимістю й безпекою при одноразовому пероральному застосуванні натще.

Ключові слова: біоеквівалентність; амлодипін; гідрохлортіазид; валсартан; таблетки; здорові добровольці; генерик; референтний лікарський засіб; ВЕРХ-МС/МС

Вступ

Глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих становить близько 30–45 %, і понад 1,1 млрд осіб у світі страждають від підвищеного артеріального тиску [14, 25].

Незважаючи на широку доступність антигіпертензивних медикаментів, результати лікування багатьох пацієнтів з АГ є незадовільними, хоча захворювання вважається контрольованим. Більшість пацієнтів можуть досягти контролю над артеріальним тиском завдяки комбінованій фармакотерапії [24], і близько двох третин приймають декілька антигіпертензивних препаратів [20]. Згідно з рекомендаціями Восьмого національного поєднаного комітету США (JNC 8), одним з ефективних підходів до комбінованої фармакотерапії АГ є призначення блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (зокрема, блокаторів рецепторів ангіотензину II, наприклад, валсартану) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін) і/або діуретиками (наприклад, гідрохлортiazид) [23].

Ефективність фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортiazиду й валсартану досліджено в серії клінічних випробувань за участі щонайменше півтори тисячі пацієнтів, включно з особами похилого віку, особами з ожирінням або цукровим діабетом [11–13, 19, 24]. Ефективність і переносимість оригінального лікарського засобу зазначеної потрійної фіксованої комбінації Exforge НСТ® також доведено у двох більш крупних обсерваційних дослідженнях (EXCITE і SIMPLIFY) з використанням даних більше ніж 8000 пацієнтів з АГ із 14 країн світу [21, 27].

В Україні проблемою залишається недостатня профілактична спрямованість медичного обслуговування щодо запобігання несприятливим наслідкам серцево-судинних захворювань [10]. Тому з метою підвищення доступності сучасних засобів для запобігання серцево-судинним захворюванням і їх лікування ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог оригінального ЛЗ — фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортiazиду й валсартану (Exforge НСТ®) — Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортiazиду/160 мг валсартану й 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортiazиду/160 мг валсартану.

Згідно із сучасними вимогами до реєстрації лікарських засобів у країнах зі строгою регуляторною системою в сфері контролю над обігом ЛЗ, а також в Україні, одним із ключових доказів ефективності генеричного ЛЗ у твердій лікарській формі (у тому числі в таблетках) є підтвердження його біоеквівалентності (БЕ) оригінальному (референтному) ЛЗ у клінічному випробуванні за участі здорових добровольців [4, 9, 15].

Важливим практичним наслідком підтвердження БЕ генеричного ЛЗ щодо референтного є можливість екстраполювати доведену за результатами доклінічних і клінічних досліджень ефектив-

ність і безпеку референтного ЛЗ на генеричний ЛЗ. Відповідно, за умов доведення БЕ ефекти цих ЛЗ щодо ефективності й безпеки є, по суті, однаковими.

Метою наведеного в даній статті клінічного дослідження було довести біоеквівалентність ЛЗ Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному ЛЗ Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Новартіс Фармасьютика С.А.» (Іспанія), шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями.

Матеріали та методи

Дане клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності проведено відповідно до чинного законодавства України [1, 4–8], міжнародних рекомендацій [17, 18, 22, 26, 28] та етичних принципів Гельсінської декларації [2]. Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Досліджувані лікарські засоби

Для проведення дослідження тестовий (Т) ЛЗ Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортiazиду/160 мг валсартану, надано компанією ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». ЛЗ виробляється відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (GMP). Як референтний (R) ЛЗ використано Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортiazиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартіс Фармасьютика С.А.» (Іспанія). Згідно з протоколом ЛЗ приймали одноразово натще, після 12-годинного голодування, у разовій дозі 1 таблетка (10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортiazиду/160 мг валсартану).

Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна *Інновейтив Фарма Ресерч*» (Україна). Для участі в дослідженні запросили 51 добровольця чоловічої та жіночої статі віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні й перевірки на відповідність вимогам критеріїв включення/невключення 42 здорових добровольці продовжили участь у дослідженні. Під час дослідження режим харчування й фізичної активності добровольців було стандартизовано.

Дизайн дослідження

Проведено порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами й двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) з «осліпленням» аналітичного етапу клінічне дослідження. Схематично дизайн дослідження подано на рис. 1.

Після проходження скринінгу й рандомізації в I періоді дослідження здорові добровольці натще одноразово прийняли 1 таблетку ЛЗ Тіара Тріо® (тестовий ЛЗ — Т) або 1 таблетку ЛЗ Exforge НСТ® (референтний ЛЗ — R). Після періоду відмивання добровольці, які в I періоді отримали ЛЗ Т, у II періоді прийняли 1 таблетку ЛЗ R, а добровольці, які в I періоді отримали ЛЗ R, у II періоді отримали 1 таблетку ЛЗ Т. У III і IV періодах кожний доброволець згідно з протоколом отримував той же лікарський засіб, що й у I і II періодах відповідно (рис. 1).

Аналітична частина дослідження

Для оцінки фармакокінетичних (ФК) параметрів у здорових добровольців у рамках I і II періодів випробування впродовж 72 годин відібрано 24 проби крові, а в рамках III і IV періодів випробування впродовж 36 годин відібрано 21 пробу крові.

Аналітичну частину дослідження й статистичну обробку ФК даних було проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., м. Прага, Чеська Республіка). Діяльність лабораторії згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP) сертифіковано чеським регуляторним органом. Кількісне визначення амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану в плазмі крові здорових добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС). Метод валідовано згідно з міжнародними й українськими рекомендаціями [3, 17].

Статистичний аналіз

Під час статистичного аналізу ФК даних побудовано профілі залежності концентрації кожного аналіту (амлодипін, гідрохлортіазид і валсартан) від часу для кожного ЛЗ і добровольця у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях.

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

Для амлодипіну визначали C_{max} і T_{max} , а також площу під ФК кривою з моменту прийому ЛЗ до 72 годин (AUC_{0-72}), тобто часової точки, яка відповідала останньому відбору крові для ФК аналізу.

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

Для оцінки БЕ тестового ЛЗ референтному ЛЗ розраховано 90% довірчі інтервали відношення геометричних середніх значень показників C_{max} і AUC_{0-t} (або AUC_{0-72} для амлодипіну). ЛЗ вважаються біоеквівалентними, якщо верхня й нижня межі зазначених довірчих інтервалів знаходяться в діапазоні від 80,00 до 125,00 % [10, 15].

Статистичну обробку ФК даних виконано за допомогою програмного забезпечення Phoenix

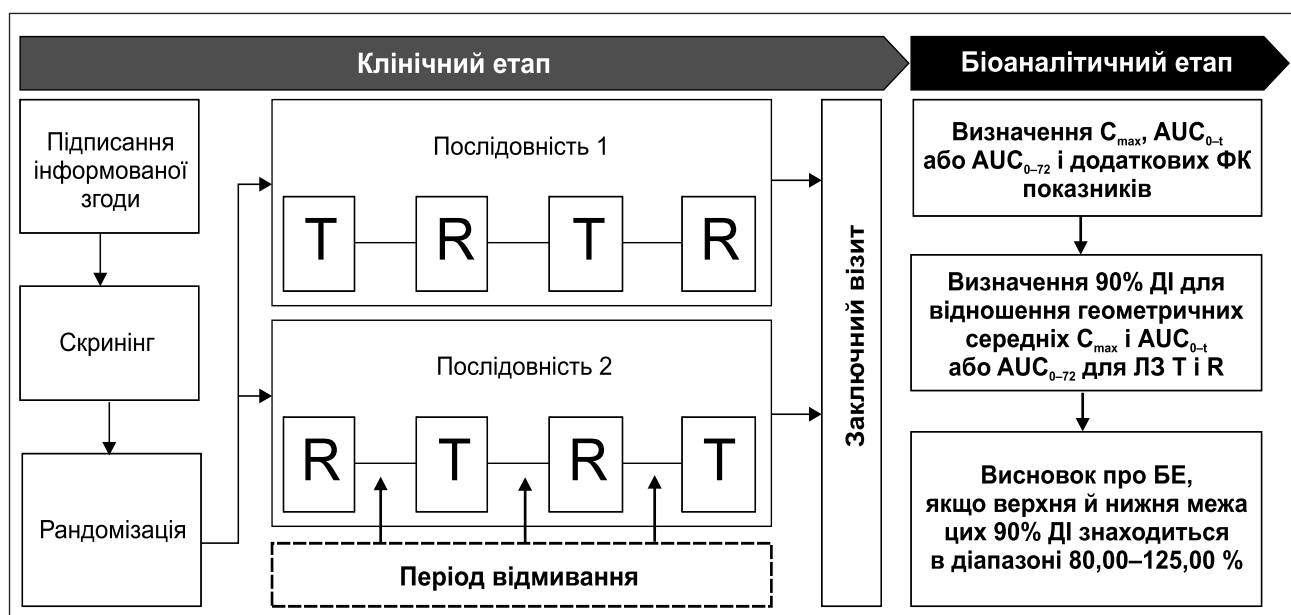


Рисунок 1. Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Тріо® референтному лікарському засобу Exforge НСТ®

Умовні позначення: ДІ — довірчий інтервал; ФК — фармакокінетичні показники; Т — тестовий лікарський засіб Тіара Тріо®; R — референтний лікарський засіб Exforge НСТ®.

WinNonlin® (Certara, США), SAS® (SAS Institute, США) і Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США).

Оцінка переносимості та безпеки

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

Результати та обговорення

Дослідження було розпочато після затвердження протоколу Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України (Наказ МОЗ України № 1303 від 11.07.2018) і схвалення Комісії з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтив Фарма Ресерч».

Перед початком скринінгу 51 доброволець підписав інформовану згоду на участь у цьому дослідженні. За результатами скринінгу 42 здорових добровольці відповідали всім критеріям включення/невключення (середній вік — $34,57 \pm 9,07$ року; 27 чоловіків і 15 жінок). Повністю завершили дослідження 39 здорових добровольців. Три добровольці вибули достроково: двоє відмовилися від подальшої участі за власним бажанням (під час I і III періоду), один вибув під час I періоду внаслідок необхідності медикаментозного лікування

побічної реакції. Розподіл добровольців під час дослідження подано на рис. 2.

До аналізу показників ФК було включено дані 39 добровольців. За результатами визначення індивідуальних концентрацій амлодипіну, гідрохлортіазиду й валсартану в плазмі крові добровольців після прийому тестового й референтного ЛЗ отримано такі усереднені криві залежності «концентрація — час» (рис. 3).

На основі індивідуальних концентрацій трьох аналітів у плазмі крові добровольців було розраховано всі основні параметри ФК, а також другорядні параметри, що підтверджують БЕ тестового ЛЗ референтному (табл. 1).

Розраховані межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} і AUC_{0-t} (AUC_{0-72} для амлодипіну) для лікарських засобів Тіара Тріо® й Exforge НСТ® становили 94,55–101,97 % і 96,82–102,39 % відповідно для амлодипіну, 94,85–105,42 % і 95,11–104,54 % відповідно для гідрохлортіазиду й 90,71–109,72 % і 92,26–109,27 % відповідно для валсартану. Отже, отримані числові значення задовольняють критерію БЕ (80,00–125,00 %) для AUC_{0-t} і C_{max} для всіх діючих речовин (табл. 2).

Додатковим підтвердженням БЕ є знаходження 90% довірчого інтервалу для відношення геометричних середніх $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваних ЛЗ (95,03–104,00 % для гідрохлортіазиду і 92,55–

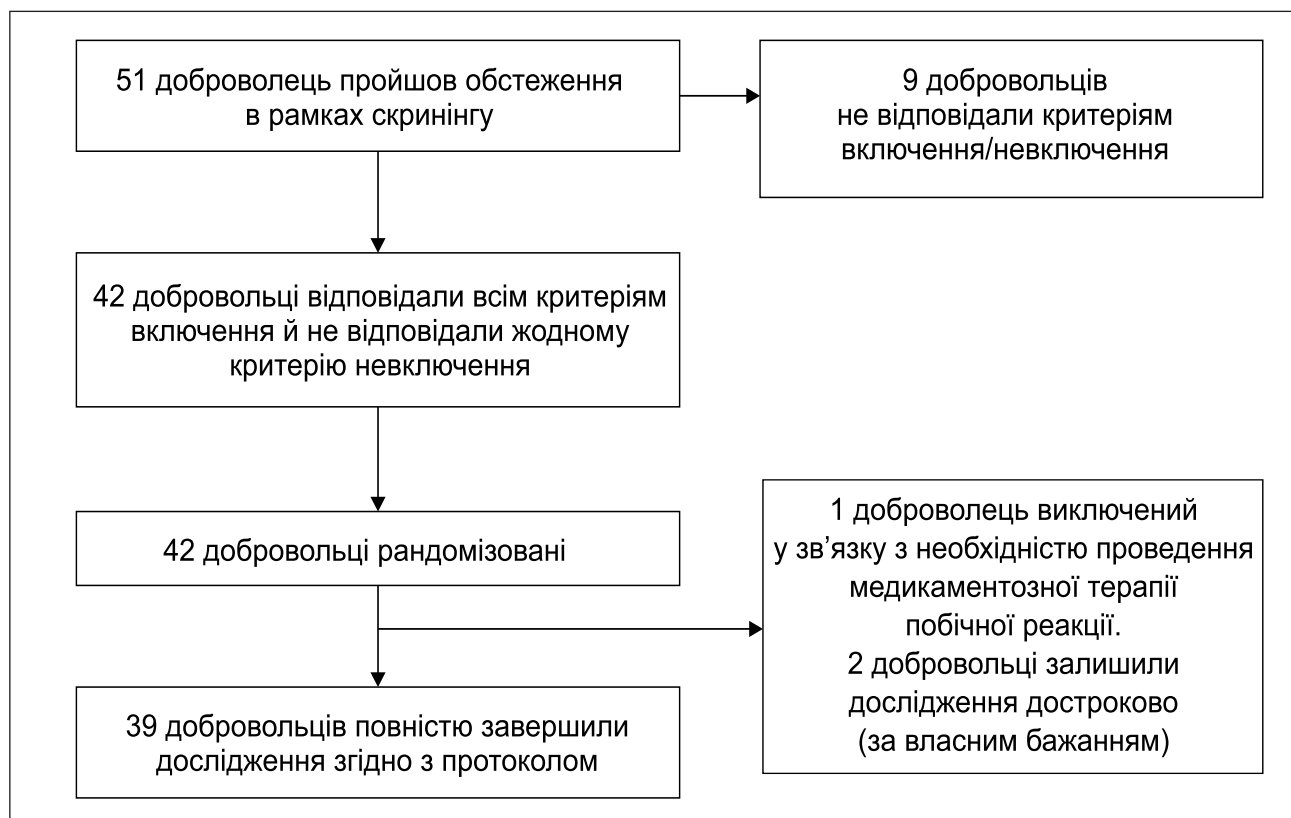


Рисунок 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Тріо® референтному лікарському засобу Exforge НСТ®

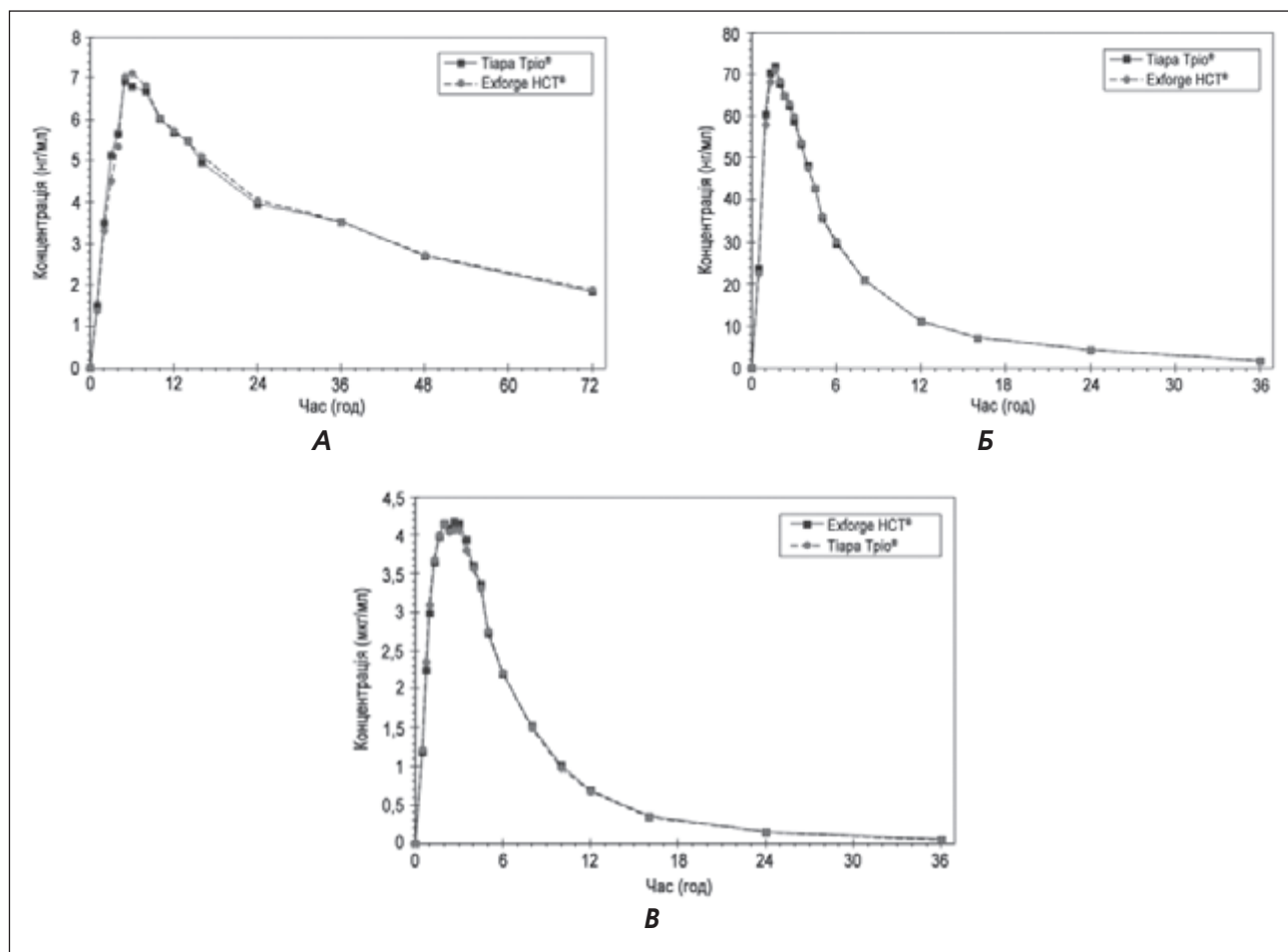


Рисунок 3. Усереднені криві залежності «концентрація — час» для генеричного лікарського засобу Тіара Тріо® і референтного лікарського засобу Exforge HCT® у часових точках забору зразків крові: А) для амлодипіну (n = 39); Б) для гідрохлортіазиду (n = 39); В) для валсартану (n = 78)

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для амлодипіну, гідрохлортіазиду й валсартану в здорових добровольців [M ± SD]

Лікарські засоби	C _{max} , нг/мл	T _{max} , год	AUC _{0-t*} , нг·год/мл	AUC _{0-∞} , нг·год/мл	K _{el} , год ⁻¹	T _{1/2} , год
Амлодипін (n = 39)						
Тіара Тріо®	7,485 ± 1,664	6,39 ± 2,12	258,454 ± 64,639	НЗ	НЗ	НЗ
Exforge HCT®	7,661 ± 1,923	6,44 ± 1,88	261,086 ± 71,287	НЗ	НЗ	НЗ
Гідрохлортіазид (n = 39)						
Тіара Тріо®	78,63 ± 20,97	1,68 ± 0,44	519,67 ± 130,55	541,95 ± 133,28	0,07974 ± 0,01947	9,03 ± 1,53
Exforge HCT®	78,18 ± 18,27	1,81 ± 0,62	518,22 ± 119,93	542,13 ± 122,78	0,07635 ± 0,01403	9,36 ± 1,61
Валсартан (n = 78)						
Тіара Тріо®	4850 ± 1880	2,29 ± 1,03	31650 ± 13900	32550 ± 14220	0,12568 ± 0,04560	6,35 ± 2,51
Exforge HCT®	4940 ± 2180	2,50 ± 1,09	31930 ± 15000	32770 ± 15320	0,12665 ± 0,04229	6,22 ± 2,57

Примітки: M — середнє значення; НЗ — не застосовно; SD — стандартне відхилення; * — для амлодипіну наведено AUC₀₋₇₂*

109,13 % для валсартану) у межах критерію прийнятності БЕ.

Отже, ґрунтуючись на результатах аналізу C_{\max} і AUC_{0-t} (AUC_{0-72} для амлодипіну) в здорових добровольців, можна зробити висновок, що генеричний ЛЗ Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», є біоеквівалентним референтному ЛЗ Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартіс Фармасьютика С.А.» (Іспанія).

Аналіз переносимості й безпеки

До аналізу переносимості й безпеки було включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного ЛЗ (n = 42).

Частота й профіль побічних реакцій, зареєстрованих після прийому тестового й референтного ЛЗ, є порівнянними: ПР виникли у 8 добровольців (19 %) після прийому тестового ЛЗ і у 8 добровольців (19 %) після прийому референтного ЛЗ. Усі зареєстровані випадки ПР

класифіковані як несерйозні, легкого або середнього ступеня тяжкості. Результат усіх ПР — одужання без залишкових явищ, взаємозв'язок із прийомом досліджуваних ЛЗ — можливий або ймовірний.

Найбільш частими ПР були реакції з боку нервової системи: головний біль (21,4 %) і запаморочення (9,5 %). Ці ПР були розцінені як передбачені. В одному випадку ПР (головний біль) вимагалось проведення медикаментозної терапії й дострокове вибуття добровольця з дослідження.

У добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень упродовж дослідження за результатами фізікального обстеження з визначенням основних вітальних показників, клініко-лабораторного обстеження (окрім одного випадку підвищення швидкості осідання еритроцитів, зв'язок із застосуванням ЛЗ відсутній) і електрокардіографії.

Отже, аналіз результатів обстеження 42 здорових добровольців свідчить про порівнянну переносимість і безпеку після одноразового прийому лікарських засобів Тіара Тріо® й Exforge НСТ®.

Таблиця 2. Оцінка 90% довірчих інтервалів для співвідношення геометричних середніх для генеричного (Тіара Тріо®) і референтного (Exforge НСТ®) лікарських засобів

Параметр	Геометричне середнє, LSM				Нижня межа 90% ДІ (%)	Відношення Т/Р (%)	Верхня межа 90% ДІ (%)	Висновок про БЕ
	n	T	n	R				
Амлодипін								
AUC_{0-72} , нг•год/мл	39	250,135	39	251,223	96,82	99,57	102,39	Так
C_{\max} , нг/мл	39	7,299	39	7,434	94,55	98,19	101,97	Так
Гідрохлортіазид								
AUC_{0-t} , нг•год/мл	39	502,35	39	503,79	95,11	99,71	104,54	Так
C_{\max} , нг/мл	39	76,15	39	76,15	94,85	100,00	105,42	Так
Валсартан								
AUC_{0-t} , мкг•год/мл	78	28,46	78	28,35	92,26	100,41	109,27	Так
C_{\max} , мкг/мл	78	4,42	78	4,43	90,71	99,76	109,72	Так

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; n — кількість добровольців, включених в аналіз; LSM — метод найменших квадратів; T — тестовий лікарський засіб Тіара Тріо®; R — референтний лікарський засіб Exforge НСТ®.

Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участі здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного ЛЗ Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», референтному ЛЗ Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартіс Фармасьютика С.А.» (Іспанія).

2. За даними клінічного випробування обидва ЛЗ характеризувалися подібним профілем переносимості й безпеки за умови одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

Еквівалентність генеричного ЛЗ Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у меншій дозуванні (5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану) оригінальному референтному ЛЗ Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою (5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану), доведено в належних дослідженнях *in vitro* відповідно до вимог процедури вейвера для менших дозувань, наведених у міжнародних і вітчизняних настановах з біоеквівалентності [9, 15].

Подяки

Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтв Фарма Ресерч» (Україна) і біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (Чеська Республіка) за проведення дослідження й обробку його результатів.

Список літератури

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

2. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта испытания (с изменениями). 1964.

3. Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис И.В., Падалко Н.Н. Валидация биоаналитического метода: Метод. рекомендації. ГЭЦ МЗ Украины. Киев, 2013. 35 с.

4. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 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). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>.

5. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 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). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>.

6. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». Київ, 2009. 48 с.

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

8. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016. Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України № 22 від 12.01.2017.

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

10. Теренда Н.О. Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема. Вісник наукових досліджень. 2015. 4. 11-13.

11. Calhoun D.A., Crikelair N.A., Yen J., Glazer R.D. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. *Adv. Ther.* 2009. 26(11). 1012-1023.

12. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. A randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009. 54(1). 32-39.

13. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Crikelair N.A. et al. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. 29(8). 901-910.

14. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013. 310(9). 959-968.

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

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

17. EMA Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/199. 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

18. European Commission. 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. 2013. URL: 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.

19. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of valsartan versus olmesartan addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination in treating stage 2 hypertensive patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. 13(5). 629-636.

20. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F. et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United

States adults With hypertension. The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012. 126(17). 2105-2114.

21. Hagedorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: An observational study. *J. Drug Assess.* 2014. 3(1). 1-9.

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

23. James P., Oparil S., Carter B. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014. 311(5). 507-520.

24. Kizilirmak P., Berktaş M., Uresin Y., Yildiz O.B. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013. 15(3). 193-200.

24. Mallat S.G., Itani H.S., Tanios B.Y. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr. Blood Press. Control*. 2013. 6. 69-78.

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

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

27. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R. et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: The EXCITE study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. 30(10). 1937-1945.

28. WHO TRS № 937 Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies. Annex 9. 2006.

Вперше опубліковано
в журналі «Український медичний часопис».
2019. № 4(1)(132). С. 75-80

Отримано 14.08.2019

Кравчук Ж.Н.¹, Артыш Б.И.², Кубеш В.³, Сотниченко Н.Н.¹, Дорошенко А.М.¹

¹ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев, Украина

²ООО «Клиника ИННОФАР — Украина Инновейтив Фарма Ресерч», с. Бояны, Черновицкая обл., Украина

³ООО «Квинта-Аналитика», г. Прага, Чешская Республика

Подтверждение биоэквивалентности генерического лекарственного средства — фиксированной комбинации амлодипина, гидрохлортиазида и валсартана (Тиара Трио®) референтному лекарственному средству (Exforge НСТ®) согласно современным регуляторным стандартам: результаты рандомизированного перекрестного клинического исследования у здоровых добровольцев

Резюме. Цель: в сравнительном рандомизированном перекрестном с четырьмя периодами и двумя последовательностями (по схеме TRTR/RTRT) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность тестового лекарственного средства (ЛС) Тиара Трио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазида/160 мг валсартана, производства ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» (Украина), референтному ЛС Exforge НСТ®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазида/160 мг валсартана, производства «Новартис Фармасьюттика С.А.» (Испания). **Материалы и методы.** Добровольцы мужского и женского пола в каждом периоде однократно натощак принимали 1 таблетку тестового или референтного ЛС. В I и II периодах образцы крови отбирали на протяжении 72 часов, в III и IV периодах — в течение 36 часов. Количественное определение в плазме крови добровольцев амлодипина и гидрохлортиазида (в I и II периодах), а также валсартана (во всех периодах) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). **Результаты.** В анализ фармакокинетических показателей включены данные 39 здоровых добровольцев. Средние значения C_{max} для тестового ЛС Тиара Трио® и референтного ЛС Exforge НСТ® составляли 7,485 ± 1,664 нг/мл и 7,661 ± 1,923 нг/мл соответственно для амлодипина, 78,63 ± 20,97 нг/мл и 78,18 ± 18,27 нг/мл соответственно для гидрохлортиазида и 4,85 ± 1,88 мкг/мл и 4,94 ± 2,18 мкг/мл соответственно

для валсартана. Средние значения AUC_{0-72} амлодипина, AUC_{0-1} гидрохлортиазида и AUC_{0-1} валсартана составляли 258,454 ± 64,639 нг·час/мл, 519,67 ± 130,55 нг·час/мл и 31,65 ± 13,90 мкг·час/мл соответственно для тестового ЛС и 261,086 ± 71,287 нг·час/мл, 518,22 ± 119,93 нг·час/мл и 31,93 ± 15,00 мкг·час/мл соответственно для референтного ЛС. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений C_{max} (94,55–101,97 % для амлодипина, 94,85–105,42 % для гидрохлортиазида и 90,71–109,72 % для валсартана), AUC_{0-72} (96,82–102,39 % для амлодипина) и AUC_{0-1} (95,11–104,54 % для гидрохлортиазида и 92,26–109,27 % для валсартана) для ЛС Тиара Трио® и Exforge НСТ® соответствуют предварительно установленному критерию приемлемости для биоэквивалентности (80,00–125,00 %). Побочные реакции развились у 8 добровольцев после приема тестового ЛС и у 8 добровольцев после приема референтного ЛС. **Выводы.** Доказана биоэквивалентность генерического ЛС Тиара Трио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазида/160 мг валсартана, референтному ЛС Exforge НСТ®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазида/160 мг валсартана. Оба ЛС характеризовались сравнимой переносимостью и безопасностью при однократном пероральном применении натощак.

Ключевые слова: биоэквивалентность; амлодипин; гидрохлортиазид; валсартан; таблетки; здоровые добровольцы; генерик; референтное лекарственное средство; ВЭЖХ-МС/МС

Zh.M. Kravchuk¹, B.I. Artysh², V. Kubeš³, N.M. Sotnychenko¹, A.M. Doroshenko¹

¹PrJSC "Pharmaceutical Firm "Darnitsa", Kyiv, Ukraine

²INNOPHAR — Ukraine Innovative Pharma Research Clinic Ltd., Boiany village, Chernivtsi Region, Ukraine

³Quinta Analytica s.r.o., Prague, the Czech Republic

Confirmation of bioequivalence of amlodipine, hydrochlorothiazide and valsartan fixed-dose combination generic medicinal product (Tiara Trio[®]) to the reference medicinal product (Exforge HCT[®]) according to the up-to-date regulatory standards: results of a randomized cross-over clinical trial in healthy volunteers

Abstract. Background. The purpose is to prove the bioequivalence (BE) of the test medicinal product Tiara Trio[®], amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, manufactured by PrJSC "Pharmaceutical Firm "Darnitsa" (Ukraine) and the reference medicinal product Exforge HCT[®], amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, manufactured by Novartis Farmaceutica S.A. (Spain) in a comparative randomized four-period two-sequence (TRTR/RTRT) cross-over clinical trial in healthy volunteers. **Materials and methods.** During each period, male and female volunteers took one tablet of the test or reference medicinal product in fasting state. Within the 1st and 2nd periods, blood samples were drawn within 72 hours and they were taken within 36 hours in the 3rd and 4th periods. Quantitative determination of amlodipine and hydrochlorothiazide (in periods 1 and 2) and valsartan (in all periods) in blood plasma of the volunteers was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass selective detection (HPLC-MS/MS). **Results.** Data from 39 healthy volunteers were included in the analysis of the pharmacokinetics. For Tiara Trio[®] and Exforge HCT[®], mean C_{max} values were 7.485 ± 1.664 ng/mL and 7.661 ± 1.923 ng/mL for amlodipine, 78.63 ± 20.97 ng/mL and 78.18 ± 18.27 ng/mL for hydrochlorothiazide and 4.85 ± 1.88 µg/mL and 4.94 ± 2.18 µg/mL for valsartan, respectively. Mean amlodipine

AUC₀₋₇₂, hydrochlorothiazide AUC_{0-t} and valsartan AUC_{0-t} were 258.454 ± 64.639 ng·h/mL, 519.67 ± 130.55 ng·h/mL and 31.65 ± 13.90 µg·h/mL, respectively, for the test medicinal product and 261.086 ± 71.287 ng·h/mL, 518.22 ± 119.93 ng·h/mL and 31.93 ± 15.00 µg·h/mL, respectively, for the reference medicinal product. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for C_{max} (94.55–101.97 % for amlodipine, 94.85–105.42 % for hydrochlorothiazide and 90.71–109.72 % for valsartan), AUC₀₋₇₂ (96.82–102.39 % for amlodipine) and AUC_{0-t} (95.11–104.54 % for hydrochlorothiazide and 92.26–109.27 % for valsartan) for Tiara Trio[®] and Exforge HCT[®] meet prespecified acceptance criteria for bioequivalence (80.00–125.00 %). Adverse reactions were reported in 8 volunteers for both test and reference medicinal products. **Conclusions.** The bioequivalence of generic medicinal product Tiara Trio[®], amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, and the reference medicinal product Exforge HCT[®], amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, was proven. Both drugs were reported to have comparable tolerability and safety following a single dose oral administration in the fasting state.

Keywords: bioequivalence; amlodipine; hydrochlorothiazide; valsartan; tablets; healthy volunteers; generic; reference drug; HPLC-MS/MS