

# Сравнителна бионаличност на два продукта, съдържащи amlodipine

Ivan Ulc, M.D., Ph.D. - Главен изследовател

Клиничен център СЕРНА s.r.o., Център по фармакология и анализ Komenskeho, Пилзен, Чешка Република

Amlodipine е инхибитор на калциевия йонен инфлукс от дихидропиридиновата група и инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в гладкомускулните клетки на сърцето и съдовете.

Механизмът на антихипертензивно действие на amlodipine се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който той оказва своя антиангинозен ефект, не е напълно изяснен, но amlodipine намалява тежестта и честотата на исхемичните пристъпи чрез следните механизми:

1. Amlodipine дилатира периферните артериоли и така редуцира периферната резистентност (следнатоварването), срещу която работи сърцето. Поради това, че сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване в работата на сърцето редуцира енергийната консумация от миокарда и неговите кислородни нужди.

2. Механизмът на действие на amlodipine вероятно включва също така дилатация на големите коронарни артерии и на коронарните артериоли както в исхемичните, така и в неисхемичните зони. Тази дилатация повишава кислородните доставки в миокарда при пациенти с коронарен артериоспазъм (ангина на Prinzmetal).

При пациенти с хипертония режим с еднократно дневно дозиране води до клинично сигнификантно намаляване на артериалното налягане както в легнало, така и в изправено положение, в продължение на интервал от 24 часа.

При пациенти със стенокардия режим с еднократно дневно дозиране повишава прага на поява на болка, разрежда ангинозните пристъпи и намалява нуждата от приложение на бързодействащи нитрати.

Приложението на amlodipine не предизвиква нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящо за употреба

при пациенти с бронхиална астма, захарен диабет и подагра.

## ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи amlodipine: Amlodipine 10 mg tablets, производство на Omega Farma ehf., Iceland, тестван продукт, и Norvasc® 10 mg tablets, производство на Pfizer GmbH, Germany, с оглед да се направи заключение за тяхната биоеквивалентност.

## ДИЗАЙН И МЯСТО НА ПРОВЕЖДАНЕ

Проучването е проведено като еднотраншево, открито, рандомизирано, кръстосано клинично изпитване в два периода на третиране, с прием на гладно на еднократна доза 10 mg amlodipine от тестван и референтния продукт при 24 здрави доброволци от двата пола в съответствие с рандомизационната схема на изследването и с период на очистване 28 дни между двата приема.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в Center for Pharmacology and Analysis Komenskeho, Pilsen, Czech Republic, под ръководството на Ivan Ulc, M.D., Ph.D. - главен изследовател.

## РЕЗУЛТАТИ

В изследването са включени 24 здрави доброволци на възраст 18-45 (средно 27) години, принадлежащи към кавказката раса, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване съгласно одобрения Протокол на изследването. Участниците в изследването са приели еднократна доза 10 mg amlodipine във всеки период на изследването, в последователност, съответстваща на рандомизационната схема. Кръвни проби за определяне на плазмената концентрация са взети преди и на 0.50, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 32.00, 48.00, 72.00, 96.00, 120.00,

144.00 и 192.00 час след приема на продуктите за всеки перуог.

Анализът и определянето на плазмените концентрации на amlodipine е извършен с помощта на HPLC/MS/MS метод, разработен и валидиран в лабораториите на QUINTA-ANALYTICA (Чехия).

Количествено определенният минимум (LLOQ) на метода е 0.10 ng/ml.

За определяне на биоеквивалентността между тест- и референтния продукт са определени 90% доверителни интервали за основните фармакокинетични показатели  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$ . Интервалите са сравнени с установените критерии за биоеквивалентност – граници на биоеквивалентност 80-125%.

За вторичния параметър  $t_{max}$  индивидуалните данни са представени заедно с разликите между двата режима на третиране.

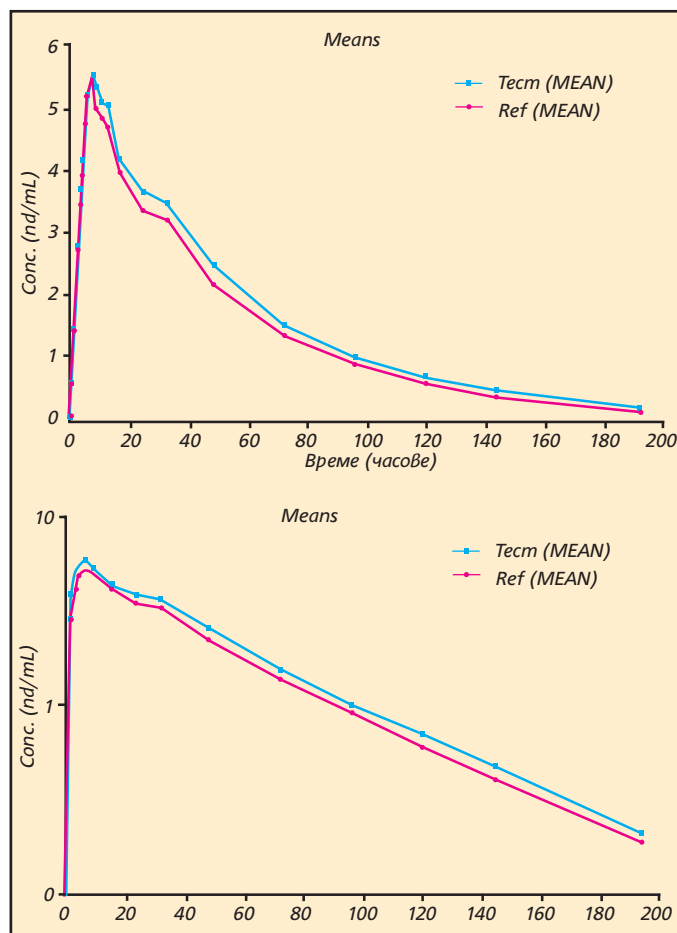
#### Таблично представяне на основните резултати

Фармакокинетични параметри, получени от плазмените концентрации на амлодипин спрямо времевите профили.

Параметър	Тест-продукт		Референтен продукт		F	Pr > F
	Средна	CV (%)	Средна	CV (%)		
$AUC_{0-t}$ (ng.h/ml)	309.45	40.18	281.73	35.02	10.61	S.
$\ln(AUC_{0-t})$ (ng.h/ml)	5.653	7.44	5.579	6.56	6.87	S.
$AUC_{(0-inf)}$ (ng.h/ml)	326.83	41.73	298.97	36.71	9.98	S.
$\ln(AUC_{0-inf})$ (ng.h/ml)	5.703	7.57	5.634	6.67	6.07	S.
$C_{max}$ (ng/ml)	5.74	30.17	5.41	26.88	4.06	N.S.
$\ln(C_{max})$ (ng/ml)	1.70	18.83	1.654	16.39	2.22	N.S.
$\ln(C_{max}/AUC(0-inf))(h^{-1})$	-4.002	-5.14	-3.981	-4.73	1.47	N.S.
$t_{max}$ (h)	7.47	28.18	6.88	26.54	1.37	N.S.
$K_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0.0171	21.42	0.0161	24.99	5.17	S.
$t_{1/2}$ (h)	42.34	20.27	45.53	23.51	5.83	S.

Данни за сравнителна бионаличност: фармакокинетични параметри на тест- спрямо референтен продукт:

Параметър	Средна геометрична		RATIO T/R (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		POWER
	T	R		Lower	Upper	
$AUC_{0-t}$ (ng.h/ml)	285.18	264.88	107.66	102.58	113.00	>99.99%
$AUC_{(0-inf)}$ (ng.h/ml)	299.67	279.90	107.07	102.09	112.28	>99.99%
$C_{max}$ (ng/ml)	5.477	5.226	104.80	99.29	110.62	>99.99%



#### Графично представяне

На фигури 1 и 2 са представени кривите на средната плазмена концентрация/време за тест- и референтния продукти в линеен и логаритмичен мащаб.

#### Сигурност (поносимост и безопасност)

Поносимостта към двата продукта е оценена като добра. Не са наблюдавани сериозни нежелани явления и неочаквани нежелани лекарствени реакции.

#### Заклучение

От извършения статистически анализ на основните фармакокинетични параметри е направено заключението, че двата продукта – Amlodipine (tabl. 10 mg, производство на Omega Farma ehf., Iceland) – тест-продукт, и Norvasc® (tabl. 10 mg, производство на Phizer GmbH, Germany) – референтен продукт, осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на amlodipine, следователно са биоеквивалентни помежду си.

В България този продукт е регистриран с търговската марка Amlovasc tabl. 5 mg и 10 mg, като притежател на разрешението за употреба е Актавис ЕАД.