

Сравнителна бионаличност на два продукта, съдържащи felodipine

C.H. Kleinbloesem M.D., C. Czendlik M.D.
Клиничен център CPR Basel AG, Базел, Швейцария

Felodipine е съдово-селективен калциев антагонист, който понижава артериалното налягане чрез понижаване на периферната съдова резистентност. Поради високата си селективност по отношение на гладката мускулатура на артериолите, felodipine в терапевтични дози не оказва директен ефект върху сърдечния контрактилитет и върху проводимостта.

Той може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни лекарства, като β -блокери, диуретици и ACE-инхибитори, с цел повишаване на антихипертензивния ефект. Felodipine понижава както систолното, така и диастолното артериално налягане и може да се използва при изолирана систолна хипертония. Поради това, че не оказва ефект върху венозната гладка мускулатура и върху адренергичния вазомоторен контрол, felodipine не се асоциира с развитието на ортостатична хипотония.

Felodipine притежава антиангинозно и антиисхемично действие чрез подобряване на отношението кислородни нужди/кислородни доставки на миокарда. Коронарната съдова резистентност се понижава и коронарният кръвоток, както и кислородните миокардни доставки, се повишават в резултат на дилатиране на епикардните артерии и артериоли. Felodipine ефективно противодейства на коронарния вазоспазм. Редуцирането на системното артериално налягане, предизвикано от felodipine, води до намаляване на левокамерното следнатоварване.

Felodipine подобрява работния толеранс и редуцира ангинозните пристъпи при пациенти със стабилна стенокардия при усилие. При пациентите с вазоспастична ангина felodipine редуцира както симптоматичната, така и безсимптомната исхемия.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи felodipine: Felodipine (extended-release tablets 10 mg, производство на Omega Pharma), и Modip® (extended-release tablets 10 mg, производство на Astra Zeneca) с оглед да се направи заключение за тяхната биоеквивалентност.

ДИЗАЙН И МЯСТО НА ПРОВЕЖДАНЕ

Проучването е проведено като едноцентрово, открито, рандомизирано, кръстосано клинично изпитване в два периода на третиране с прилагане на гладно на многократна доза (5 поредни дни x 1 tab.) от 10 mg felodipine като тест- или референтен продукт при 48 здрави доброволци от двата пола с период на очистване 13-20 дни.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в CPR Basel AG, Basel, Switzerland по ръководството на C.H. Kleinbloesem M.D., C. Czendlik M.D - изследователи.

РЕЗУЛТАТИ

В изследването са включени 48 здрави доброволци, на възраст 19-43 години, принадлежащи към кавказката раса, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване съгласно одобрения Протокол на изследването. Участниците в изследването са приемали 5 последователни дни по 1 таблетка с удължено освобождаване (10 mg felodipine) като тест- или референтен продукт във всеки период на изследването, в последователност, съответстваща на рандомизационната схема. За всеки период кръвни проби за определяне на плазмената концентрация са взети еднократно преди приема на изследваните медикаменти в дните 1 до 4, а в ден 5 са взети многократни проби в рамките на 72-часов период. Анализът и определянето на плазмените концентрации на felodipine е извършен с помощта на валидиран GC-метод с електрохимична детекция.

Количествено определяемият минимум (LLOQ) на метода е 0.2 ng/ml.

Резюме на статистическите данни за фармакокинетичните параметри

Медикамент А: Felodipine 10 extended-release tablet (Omega Pharma), доза 10 mg еднократно дневно в продължение на 5 дни

Медикамент В: Felodipine 10 extended-release

	Аритметична					Геометрична			
	средна	SD	95% С.І. на средната долна граница – горна граница	медиана	CV (%)	средна	SD	95% С.І. на средната долна граница – горна граница	CV (%)
C_{max} (ng/ml)				2.05		2.26	1.16	1.96 - 2.60	51
C_{min} (ng/ml)				0.70		0.73	0.36	0.64 - 0.83	49
t_{max} (h)	4.5	1.7	4.0 - 5.0	5.0	39				
$T_{0.75-c_{max}}$ (h)	5.1	2.9	4.3 - 6.0	4.2	56				
PTF (%)	132	51	117 - 147	129	39				
$t_{1/2}$ (h)	21	13	18 - 25	18	59				
AUC $_{\tau}$ (ng.h/ml)				28.1		29.0	13.5	25.5 - 33.0	47
F_{rel}				1.02		1.02	0.31	0.94 - 1.11	30

Медикамент А.

	Аритметична					Геометрична			
	Mean	SD	95% С.І. на средната долна граница – горна граница	медиана	CV (%)	Mean	SD	95% С.І. на средната долна граница – горна граница	CV (%)
C_{max} (ng/ml)				2.00		2.26	1.03	1.99 - 2.56	46
C_{min} (ng/ml)				0.71		0.74	0.39	0.63 - 0.86	53
t_{max} (h)	4.4	1.7	3.9 - 4.9	5.0	38				
$T_{0.75-c_{max}}$ (h)	5.1	3.3	4.2 - 6.1	4.2	64				
PTF (%)	143	77	121 - 166	127	54				
$t_{1/2}$ (h)	19	10	16 - 22	17	54				
AUC $_{\tau}$ (ng.h/ml)				27.4		28.3	14.9	24.5 - 32.7	53

Медикамент В.

tablet (Astra), доза 10 mg еднократно дневно в продължение на 5 дни

Статистика

Конфиденциалните интервали и поинт-естиматорите за C_{max} и AUC $_{\tau}$ при сравняване на А и В са представени по-долу:

Медикамент	Параметър	Долна граница на 90 CI	Point Estimate	Горна граница на 90% CI	Заклучение
Felodipine	C_{max}	0.94	1.00	1.06	биоеквивалентен
	AUC $_{\tau}$	0.96	1.10	1.10	биоеквивалентен

Графично представяне

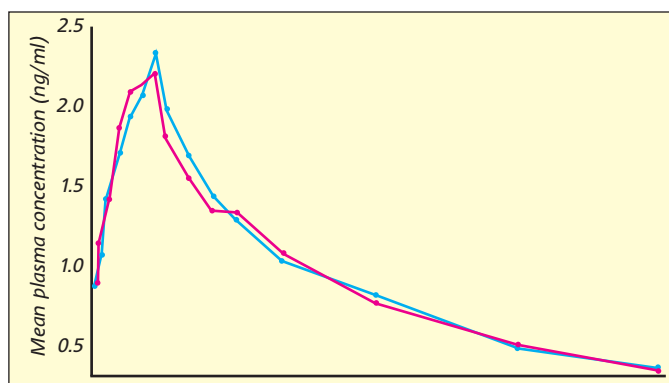
На фиг. 1 са представени кривите средна плазмена концентрация/време за тествания и референтния продукт в линеен мащаб.

Сигурност (поносимост и безопасност)

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От извършения статистически анализ на фармако-



Фиг. 1.

кинетичните параметри е направено заключението, че двата продукта – Felodipine (10 mg extended-release tablets, производство на Omega Pharma), тествания продукт, и Modip® (10 mg extended-release tablets, производство на Astra Zeneca), референтен продукт, приложени при многократно дозиране осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на felodipine, следователно са биоеквивалентни помежду си.

В България този продукт е регистриран с търговската марка Felodipine extended-release tablets 5 и 10 mg, като притежател на разрешението за употреба е Актавис ЕАД.