

Клинично изпитване за доказване на биоеквивалентността на продукта Valsartan tablets

Gaetano Morelli, M.D., главен изследовател, Sigrun Ellertsdottir, M.Sc. Pharm., мениджър клинични изследвания Saint-Laurent, Montreal, Canada, Клиничен център

Valsartan е перорален, мощен и специфичен ангиотензин II-рецепторен антагонист.

Valsartan блокира вазоконстрикторния ефект и секрецията на алдостерон, предизвикани от ангиотензин II, чрез селективно блокиране на свързването на ангиотензин II към AT₁-рецепторите, разположени в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, адреналните жлези, бъбреците и сърцето).

Valsartan не инхибира ACE (кининаза II, ензим, конвертиращ ангиотензин I в ангиотензин II и понижаващ нивото на брадикинина). Поради липсата на ефект върху ACE и липсата на потенциращ ефект върху брадикинина или субстанция P, антагонистите на ангиотензин II не се свързват с появата на кашлица. Valsartan нито се свързва, нито блокира други хормонални рецептори или йонно-транспортни системи, което би оказало влияние върху сърдечно-съдовата регулация.

Антихипертензивният ефект на valsartan е резултат от дилатация на резистентните кръвоносни съдове, което се дължи главно на липсващия ефект на ангиотензин II, отчасти на намалената активност на симпатиковата нервна система и на липсващия ефект на алдостерона.

Valsartan, прилаган при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II-IV NYHA), води до значително подобряване в крайното белодробно капиллярно налягане (PCWP), системната съдова резистентност (SVR), сърдечния дебит (CO), систолното кръвно налягане (СВР) и фракцията на изтласкване. Освен това се наблюдава значително понижаване на изходните нива на плазмения норадреналин и мозъчния натриуретичен пептид (BNP). Чрез тези механизми valsartan подобрява физическия капацитет, качеството на живот на лекуваните пациенти, намалява заболяемостта и удължава времето до първата хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

Valsartan, прилаган на пациенти след преживян миокарден инфаркт и с данни за застойна сърдеч-

на недостатъчност и/или прояви на левокамерна систолна дисфункция, е показал еднаква ефективност с тази на captopril в понижението на общата смъртност. Valsartan е също така ефективен и за понижаване на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност и рецидив на инфаркт на миокарда, както и за подобряването на времето до първо патологично събитие на сърдечно-съдова смърт.

Valsartan се използва за лечение на следните състояния:

- Артериална хипертония.
- В комплексната терапия на сърдечната недостатъчност.
- За подобряване на преживяемостта след инфаркт на миокарда при клинично стабилни пациенти с признаци, симптоми или радиологични данни за левокамерна недостатъчност и/или левокамерна систолна дисфункция.

ЦЕЛ

Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи valsartan: Valsartan film-coated tablets 80 mg, произведени от Actavis Ltd, Malta (тест-продукт), и Diovan® film-coated tablets 80 mg, производство на Novartis Pharma GmbH, Germany (референтен продукт), с оглед да се направи заключение за тяхната биоеквивалентност.

ДИЗАЙН И МЯСТО НА ПРОВЕЖДАНЕ

Сравнително, рандомизирано, кръстосано клинично изпитване в два периода на третиране при здрави доброволци от двата пола, с приложение на еднократна доза, на гладно. В проучването са включени 74 здрави доброволци, които във всеки период на проучването са получили еднократна доза от 80 mg valsartan, като тест или референтен продукт, с период на очистване 14 дни.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в изследователския център Saint-Laurent, Montreal (Quebec), Canada,

пог ръководството на Gaetano Morelli, M.D. – главен изследовател, и Sigrun Ellertsdottir, M.Sc. Pharm. – ръководител на проекта от страна на спонсора.

РЕЗУЛТАТИ

В изследването са включени 74 здрави доброволци на възраст от 18 до 55 години (от които 70 са завършили клиничната част на проучването и са включени във фармакокинетичния и статистическия анализ), 51 мъже и 19 жени, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване, съгласно одобрения Протокол на изследването. Участниците в изследването са приели еднократна доза 80 mg valsartan във всеки период на изследването, в последователност, съответстваща на рандомизационната схема. Кръвни проби за определяне на плазмената концентрация са взети преди и на 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 и 48 час след приема на продуктите за всеки период.

Анализът на клиничните плазмени проби е извършен с помощта на валидиран LC/MS/MS анали-

тичен метод с калибрационен обхват на кривата на анализирани проби за valsartan от 15.0 до 7000 ng/mL.

Основните параметри AUC_{0-t} , AUC_{inf} и C_{max} са подложени на дисперсионен анализ (ANOVA). За тях са определени 90% доверителни интервали за нетрансформирани и логаритмично трансформирани данни. Интервалите са сравнени с установените критерии за биоеквивалентност. Всеки ANOVA включва изчисляване на средните минимални площи (LSM), разликата между LSM на продукта и стандартната грешка, свързана с тази разлика. Тези статистически анализи са направени чрез използване на SAS® GLM процедура.

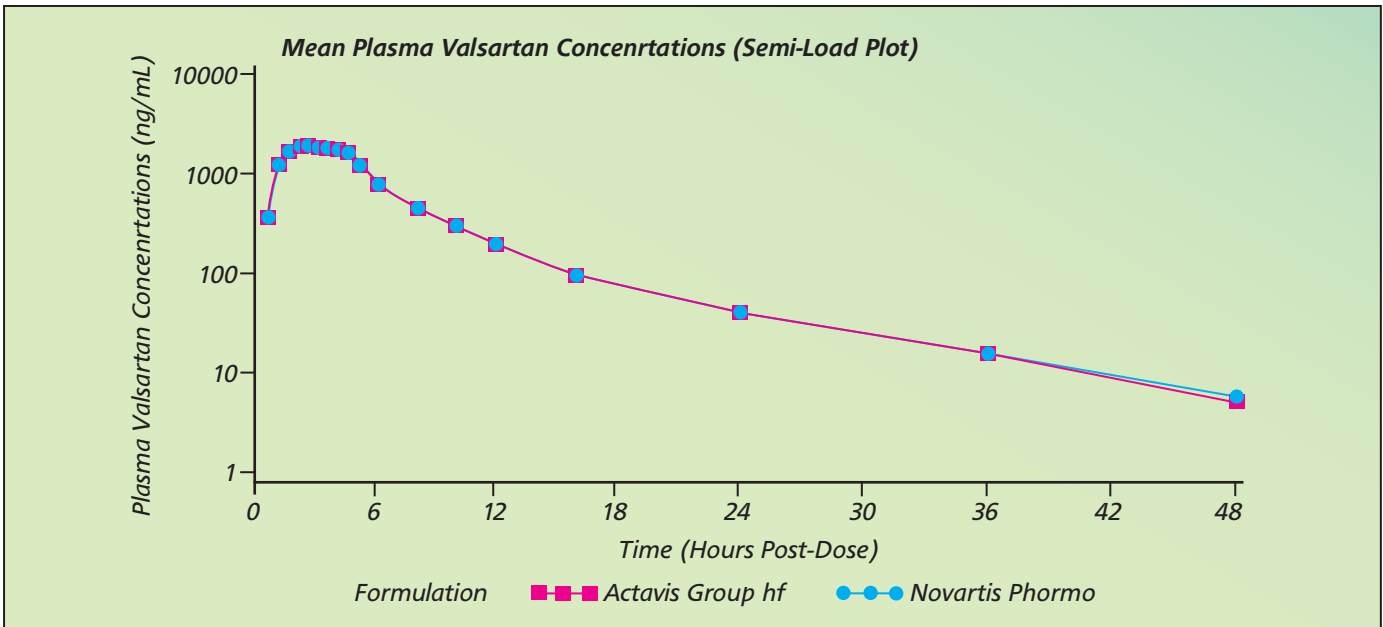
Резюме на получените резултати VALSARTAN N=70

90% доверителен интервал, определен от анализа на ln-трансформирания фармакокинетичен параметър AUC_{0-t} за valsartan в плазмата, се намират в разрешения интервал 80-125%.

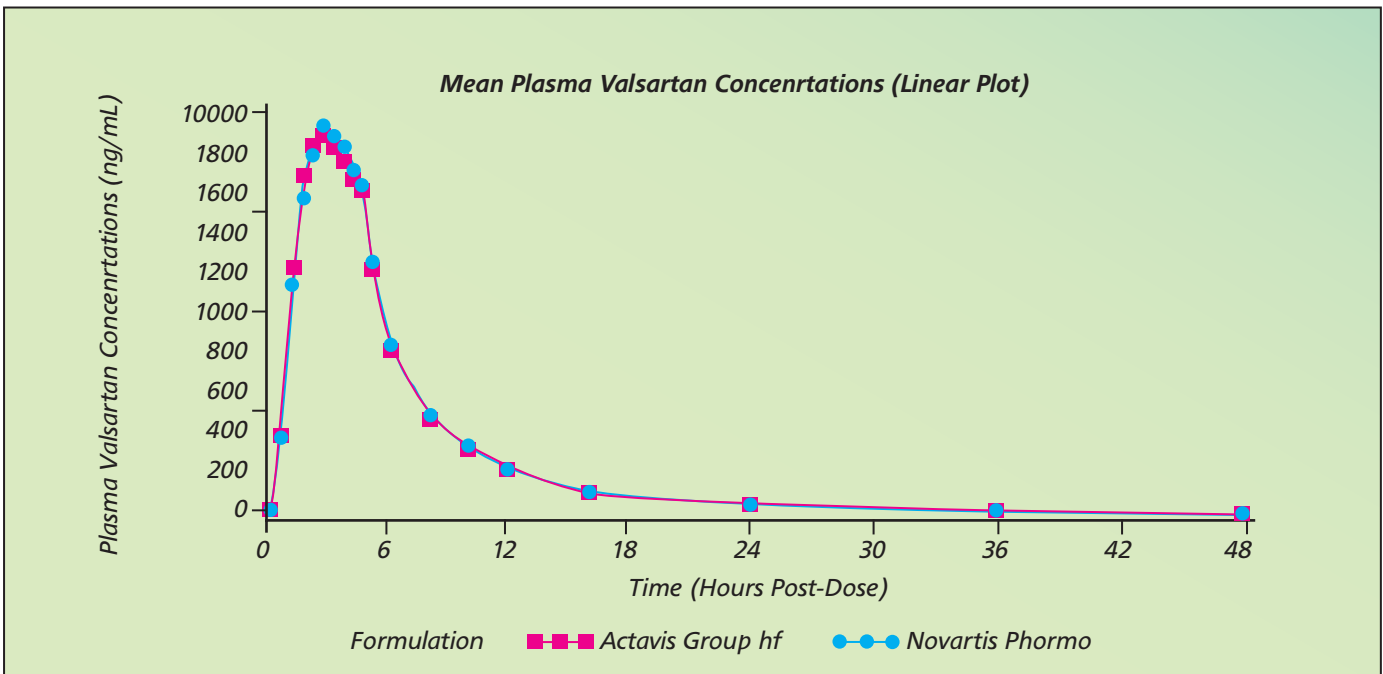
Фармакокинетични параметри						
	$Ln AUC_{0-t}^*$ (ng.h/ml)	$Ln AUC_{inf}^*$ (ng.h/ml)	$Ln C_{max}^*$ (ng/ml)	t_{max} (h)	Half-life (h)	Kel (1/h)
Actavis Group hf (A)						
Mean	11456.33	11815.54	2061.573	2.559	10.563	0.08170
CV	53.2	51.5	58.4	40.4	54.7	44.1
n	70	70	70	70	70	70
Novartis Pharma (B)						
Mean	11747.02	12083.12	2092.547	2.611	9.505	0.08900
CV	48.9	48.8	51.5	39.0	44.5	46.8
n	70	67	70	70	67	67
Least-squares Means						
Actavis Group hf (A)	11467.43	11825.32	2063.564			
Novartis Pharma (B)	11749.12	12186.00	2091.367			
Ratio of Least-squares Means (A/B)%	97.6	97.0	98.7			
90% conf. intervals (A/B)%						
Lower limit:	90.5%	89.9%	90.2%			
Upper limit:	105.3%	104.7%	108.0%			
p-value (ANOVA)						
A vs B	0.5945	0.5128	0.8054			
Period	0.5444	0.6789	0.3260			
Sequence	0.7075	0.7155	0.9000			

* За ln-трансформирани параметри е докладвана антилог на средната (напр. средната геометрична)

Непараметричен анализ на t_{max} посредством методите на Koch и Hauschke						
Sequence		Period		Formulation		
Median of S1-S2 Difference	p-value	Median of P1-P2 Difference	p-value	Median of T-R Difference	p-value	90% Confidence Interval
0.00	0.7780	0.25	0.1144	0.00	0.6765	[-0.27, 0.25]



Фиг. 1



Фиг. 2

90% доверителен интервал, определен от анализа на \ln -трансформирания фармакокинетичен параметър C_{max} за valsartan в плазмата, се намира в разрешенния интервал 75-133%.

Основавайки се на тези резултати, може да се направи заключението, че двата изследвани продукта – Valsartan film-coated tablets 80 mg, произведен от Actavis Ltd, Malta (мест-продукт), и Diovan® film-coated tablets 75 mg, произведен от Novartis Pharma GmbH, Germany (референтен продукт), са биоеквивалентни помежду си.

По отношение на безопасността е отбелязано, че двата продукта са понесени добре, като не са

наблюдавани сериозни нежелани събития и сериозни нежелани реакции и практически не са установени различия в профила на безопасност на двата продукта.

На фиг. 1 и 2 са представени графично резултатите за динамиката във времето на средните стойности на плазмените концентрации на valsartan след прием на мест и референтен продукт, в полулогаритмичен и линеен мащаб.

В България този лекарствен продукт е регистриран с търговската марка Valtensin 40 mg, 80 mg и 160 mg film-coated tablets, като притежател на разрешението за употреба е Актавис ЕАД.