

Додаток 29

до 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
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ЛЕРРЕКС Lercanidipine hydrochloride таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг; по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	–
2) вторинна фармакодинаміка	–
3) фармакологія безпеки	–
4) фармакодинамічні взаємодії	–
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	–
2) всмоктування	–
3) розподіл	–
4) метаболізм	–
5) виведення	–
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	–
7) інші фармакокінетичні дослідження	–
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	–
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	–
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	–
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	–
додаткові дослідження	–
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	–

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Саїлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

Додаток 30
до 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
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ЛЕРРЕКС Lercanidipine hydrochloride таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг; по 20 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, повністю репліковане, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози Лерканідипіну гідрохлорид, таблетки 20мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, із Zanidip (Лерканідипіну гідрохлорид), таблетки 20мг Casen Recordati, S.L за участю здорових дорослих людей в умовах натще. Protocol No.: 047-20
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	07.12.2020 – 02.01.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити, чи є досліджуваний продукт біоеквівалентним референтному. Оцінити безпеку та переносимість суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, повністю репліковане, перехресне, в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові дорослі люди віком від 18 до 45 років (обидва включно) з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,50–30,00 кг/м ² (обидва включно), які вважаються здоровими на основі медичних даних, медичного огляду перед дослідженням, ЕКГ у 12 відведеннях і клінічних лабораторних досліджень.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лерканідипіну гідрохлорид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20мг (Леррекс); перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Zanidip (Лерканідипіну гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20мг; перорально
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом, суб'єктам було наказано не приймати/застосовувати будь-які ліки (рецептурні або безрецептурні препарати, вітаміни та рослинні продукти) за 14 днів до реєстрації, окрім досліджуваних продуктів. Проте суб'єктам №: 01, 15, 50, 55 і 56 вводили супутні препарати для лікування побічних явищ.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Досліджуваний лікарський засіб буде вважатися біоеквівалентним препарату порівняння, якщо перетворені параметри C_{max} і AUC_{0-t} задовольняють наступним критеріям для R-лерканідипіну та S-лерканідипіну:</p> <ul style="list-style-type: none"> • для AUC_{0-t}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх Ln-трансформованих AUC_{0-t} мають бути в межах 80,00-125,00%; • для C_{max}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх Ln-трансформованих C_{max} знаходяться в межах 80,00-125,00%, якщо варіабельність C_{max} препарату порівняння в дослідженні становить $\leq 30\%$; • входить у розширений діапазон прийнятності, якщо варіабельність C_{max} препарату порівняння в дослідженні становить $> 30\%$, а середнє геометричне відношення (GMR) досліджуваного до препарату порівняння для Ln-трансформованого C_{max} потрапляє в діапазон прийнятності 80,00-125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, запису рентгенівського знімка грудної клітки (протягом останніх 6 місяців) (задній-передній вид), клінічних лабораторних параметрів [напр. біохімія, гематологія, аналіз сечі та імунологія]. Аналіз сечі на наркотичні речовини та алкоголь у сечі проводили під час реєстрації кожного періоду дослідження. Вимірювання життєво важливих показників проводили під час реєстрації, перед введенням дози, через 2,0, 5,0, через 10 годин після дози та виписці в кожен період. Вимірювання життєво важливих показників біля ліжка проводили до 3 годин після введення дози в кожному періоді.</p>
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз параметрів ФК проводили за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу Phoenix® WinNonlin® і SAS®, США.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загальний демографічний профіль суб'єктів: N = 54 (суб'єкти, включені в оцінку БЕ)</p> <table border="1" data-bbox="691 181 1481 371"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th> <th>Середнє ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>33 ± 6 (20 – 43)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>67.35 ± 8.258 (51.56 – 93.50)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>169 ± 6 (153 – 181)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>23.69 ± 2.824 (18.89 – 29.78)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє ± SD	Вік (роки)	33 ± 6 (20 – 43)	Маса тіла (кг)	67.35 ± 8.258 (51.56 – 93.50)	Зріст (см)	169 ± 6 (153 – 181)	ІМТ (кг/м ²)	23.69 ± 2.824 (18.89 – 29.78)
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD										
Вік (роки)	33 ± 6 (20 – 43)										
Маса тіла (кг)	67.35 ± 8.258 (51.56 – 93.50)										
Зріст (см)	169 ± 6 (153 – 181)										
ІМТ (кг/м ²)	23.69 ± 2.824 (18.89 – 29.78)										
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для леркандипіну у знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності.</p>										
21. Результати безпеки	<p>Клінічна частина дослідження була завершена сімома (07) побічними реакціями (ПР) у 06 суб'єктів (суб'єкти під номерами 01, 15, 50, 55, 56 і 57). Повідомляються про такі побічні реакції, як біль в епігастральній ділянці, нудота, набряк правого передпліччя, занепокоєння, набряк лівого передпліччя, блювання.</p> <p>Із загальної кількості 07 побічних реакцій, про які повідомлялося в дослідженні, 03 побічних реакції виникли після введення досліджуваного продукту, а 04 побічних реакції виникли після введення референтного продукту. Побічні ефекти 03, які виникли під час введення досліджуваного продукту, були «можливо пов'язаними». Побічні ефекти 04 виникли під час введення референтного продукту, побічні ефекти 02 були «можливо пов'язаними», а побічні ефекти 02 були «не пов'язаними». Усі побічні явища були легкими або помірними за інтенсивністю. Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертей або серйозних побічних реакцій.</p> <p>Загалом у дослідженні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, леркандипіну гідрохлориду по 20 мг компанії ГетероЛабз Лімітед, Індія добре переносилися як одноразова пероральна доза при прийомі в умовах натще.</p>										
22. Висновок (заключення)	<p>Результати фармакокінетичних параметрів показали, що досліджуваний препарат Леркандипіну гідрохлорид, таблетки 20мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, (Леррекс) є біоеквівалентним референтному препарату Zanidip (Леркандипіну гідрохлорид), таблетки 20мг Casen Recordati, S.L за участю здорових дорослих людей в умовах натще.</p>										

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


 (директор)
Салеш Раджендра Прасад
 (П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}