

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
(проведене в умовах натщесерце)

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	БІВОНЕБ (Небіволлол/Nebivolol) таблетки по 5 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози в умовах прийому натщесерце препарату Небіволлол, таблетки по 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія та НЕБІЛЕТ (Небіволлол), таблетки по 5 мг, Менаріні Інтернешнл Оперейшнз Люксембург С.А. (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) за участю здорових добровольців. Проект №: 16-VIN-0679.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	Період-I: 14 березня 2018 р. – 17 березня 2018 р. Період-II: 30 березня 2018 р. – 02 квітня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість суб'єктів	В дослідження було включено 56 (+02* додаткових учасники) здорових, дорослих чоловіків. П'ять учасників були відсторонені від участі в дослідженні. Закінчили дослідження: 51 учасник, згідно з протоколом.
10. Первинна та	Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату у порівнянні

вторинна ціль клінічного випробування	з референтним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце. Оцінити біоеквівалентність, а також контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози в умовах прийому натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові волонтери, що погодились на участь в дослідженні, чоловічої статі, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50–30,00 кг/м ² (включно) були обрані на підставі результатів лабораторних аналізів, анамнезу, клінічних обстежень (включно з оцінкою головних показників життєдіяльності організму (артеріальний тиск в положенні сидячи, температура тіла, вимірювання в ротовій порожнині, частота пульсу в променевої артерії та частота дихання)), обстеження лікарем та системного обстеження), рентгенографії грудної клітини (пряма задня проекція) та ЕКГ, проведених на етапі скринінгу. Аналіз сечі на наркотики та дихальний тест на алкоголь проводили в день реєстрації для участі в кожному з періодів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	Небіволол, таблетки по 5 мг, по одній таблетці в запланований час, в положенні сидячи, з 240 мл питної води кімнатної температури.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	Небілет® (небіволол), таблетки по 5 мг, по одній таблетці в запланований час, в положенні сидячи, з 240 мл питної води кімнатної температури.
15. Супутня терапія	Учасникам була надана інструкція не приймати препарати, що відпускаються за рецептом та без рецепта (включно з вітамінами та рослинними препаратами) протягом 30 днів до прийому досліджуваного препарату в Період-І та до завершення участі в дослідженні.
16. Критерії оцінки ефективності	З урахуванням значень S-RRR небівололу та R-SSS небівололу, на підставі результатів статистичного аналізу 90% довірчих інтервалів співвідношення середніх геометричних, розрахованих методом найменших квадратів, фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} , були зроблені висновки щодо того, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним препарату порівняння при прийомі натщесерце. Діапазон біоеквівалентності становив 80,00% - 125,00% для 90% довірчих інтервалів співвідношення середніх геометричних, розрахованих методом найменших квадратів, фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} .
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічне обстеження (оцінка життєво важливих показників: частота пульсу, артеріальний тиск сидячи, частота дихання і температура тіла), фізичне і системне обстеження) проводилося в перший день і в кінці дослідження перед випискою в кожному періоді дослідження. Збіру зразків крові в кожному періоді дослідження. Оцінка безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні показники - АСАТ, АЛАТ, білірубін, креатинін та сечовина).
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів досліджуваного та референтного препаратів був проведений за допомогою програми

SAS®, версія 9.4 для оцінки біоеквівалентності (SAS Institute Inc., USA, Version 9.4)
 Статистичні тести, такі, як дисперсійний аналіз (ANOVA), розрахунок середніх значень, методом найменших квадратів, при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, різницю при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, індивідуальну варіабельність та показники статистичної сили розраховували за логарифмічно трансформованими ФК параметрами C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ S-RRR небівололу та R-SSS небівололу. Середні геометричні значення, розраховані методом найменших квадратів, при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, їхнє співвідношення, 90% довірчий інтервал співвідношення середніх значень, розрахованих методом найменших квадратів, та дво- й односторонні тести меж 90% довірчих інтервалів були розраховані для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ S-RRR небівололу та R-SSS небівололу.

19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

В цілому, в дослідження було включено 56 (+ 02) чоловіки. Маса тіла, зріст, ІМТ та вік кожного з учасників реєстрували на етапі скринінгу. Маса тіла учасників відповідала межах діапазону норми індексу маси тіла (18,50 – 30,00 кг/м²), мінімальна маса тіла становила 45 кг. Вік учасників відповідав діапазону 18 – 45 років (включно). Усі учасники, включені в дослідження, не курили.

Демографічні характеристики включених учасників (N = 56)

	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	ІМТ (кг/м ²)
Середнє	31,29	165,75	61,27	22,24
Стандартне відхилення	6,32	5,59	9,70	2,86
Медіана	31,00	165,25	59,80	21,84
Стандартна помилка середнього значення	0,85	0,75	1,30	0,38
Максимум	44,00	182,00	94,10	29,58
Мінімум	19,00	152,20	46,20	18,81

20. Результати ефективності

Результати статистичного аналізу показників первинних фармакокінетичних параметрів S-RRR небівололу та R-SSS небівололу наведені в таблиці нижче:

R-SSS небівололу:

ФК параметри	Середні геометричні, розраховані методом найменших квадратів, та їхнє співвідношення (N = 51)			90 % Довірчий інтервал (ДІ)	Індивідуальний ДІ (%)	Статистична сила (%)
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	Співвідношення (T/R) %			
C_{max} (нг/мл)	1,274	1,216	104,72	98,95% - 110,83%	17,20	100,00
AUC_{0-t}	6,606	6,159	107,25	103,94% -	9,47	100,0

	(нг,год/мл)				110,67%		
	AUC _{0-∞} (нг,год/мл)	7,513	6,975	107,71	104,21% - 111,33%	9,97	100,0
S-RRR небівололу:							
ФК параметри	Середні геометричні, розраховані методом найменших квадратів, та їхнє співвідношення (N = 51)			90 % Довірчий інтервал (ДІ)	Індивідуальний ДІ (%)	Статистична сила (%)	
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	Співвідношення (Т/R) %				
C_{max} (нг/мл)	0,872	0,843	103,40	98,16% - 108,92%	15,75	100,00	
AUC_{0-t} (нг,год/мл)	4,246	4,130	102,82	99,70% - 106,05%	9,32	100,0	
AUC_{0-∞} (нг,год/мл)	4,713	4,622	101,98	98,42% - 105,66%	10,72	100,0	
Дані, наведені в таблиці вище, свідчать про те, що 90% довірчий інтервал середніх геометричних значень, розрахованих методом найменших квадратів, співвідношення (Т/R) відповідає критерію прийнятності, 80,00% - 125,00%, для усіх фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} , необхідних для підтвердження біоеквівалентності дослідженого препарату та препарату порівняння.							
21. Результати безпеки	Досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносились усіма учасниками. Про небажане явище (НЯ) повідомив один учасник (суб'єкт № 48) після прийому досліджуваного препарату (Т), два учасники повідомили про НЯ після прийому препарату порівняння (R). У період дослідження серйозні чи клінічно значущі небажані явища були відсутні.						
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат (Т) (Небіволол, таблетки по 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited, Індія) та препарат порівняння (R) НЕБІЛЕТ® (Небіволол, таблетки по 5 мг, Менаріні Інтернешнл Оперейшнз Люксембург С.А. (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) відповідають критеріям біоеквівалентності, за показниками швидкості та об'єму абсорбції, при однократному прийомі в умовах прийому натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.						

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сатеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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):	БІВОНЕБ (Nebivolol) таблетки по 5 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)



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