

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):	<b>ЛІПРАСТОР</b> Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні
2) всмоктування	Ні
3) розподіл	Ні
4) метаболізм	Ні
5) виведення	Ні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Ні
2) токсичність у разі повторних введень	Ні
3) генотоксичність: in vitro	Ні
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	

довгострокові дослідження	Ні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
ембріотоксичність	Ні
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні
6) місцева переносимість	Ні
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Ні
імунотоксичність	Ні
дослідження механізмів дії	Ні
лікарська залежність	Ні
токсичність метаболітів	Ні
токсичність домішок	Ні
інше	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань (генеричний лікарський засіб)

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Сайлен Раджендра Прасад

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

1

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)	<b>ЛІПРАСТОП</b> Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед, Індія» (Hetero Labs Limited, India)
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед, Індія» (Hetero Labs Limited, India)
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 випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, перехресне з частково повторюваним дизайном дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Розувастатин 40 мг, таблетки, виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед, Індія» порівняно з одноразовою пероральною дозою препарату Крестор® (Розувастатин) 40 мг, таблетки, від компанії «АстраЗенека Австрія ГмбХ» (AstraZeneca Österreich GmbH) A-1037 Відень у нормальних, здорових дорослих людей в умовах натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази – I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	Період-I : 22 січня 2015 - 26 січня 2015 рр. Період-II : 29 січня 2015 - 02 лютого 2015 рр. Період-III : 05 лютого 2015 - 09 лютого 2015 рр.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано для включення: 51 Включено: 54 Перевірено: 53 Отримали дозу у Періоді-I: 51 Отримали дозу у Періоді-II: 51 Отримали дозу у Періоді-III: 50

	<p>Суб'єкти, що достроково припинили участь в дослідженні/ припинили прийом препарату після прийому дози: 01</p> <p>Включено до аналізу: 51</p> <p>Вважаються придатними до статистичного аналізу: 50</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Ефективність:</b> Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора відносно препарату порівняння після одноразового введення у нормальних, здорових, дорослих людей натщесерце та оцінити біоеквівалентність.</p> <p><b>Безпека:</b> Контролювати небажані явища та забезпечити безпеку суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, перехресне з частково повторюваним дизайном дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату у нормальних, здорових, дорослих людей натщесерце з періодом скринінгу протягом 28 днів до введення дози у періоді I.</p>
12. Основні критерії включення	<p>До дослідження були включені некурці, нормальні, здорові, дорослі добровольці у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> (включно), розрахованим як вага в кг/зріст у м<sup>2</sup> і після підписання письмової інформованої згоди. Під час скринінгу, вивчення анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних обстежень, ЕКГ на 12 відведень та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція) вони не мали жодних значних захворювань або клінічно значущих відхилень у результатах. До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розувастатин, таблетки 40 мг; перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Крестор<sup>®</sup> (Розувастатин) таблетки 40 мг; перорально</p>
15. Супутня терапія	<p>Відповідно до протоколу, суб'єкти отримали інструкції не приймати/не застосовувати будь-які лікарські засоби (в тому числі рослинні лікарські засоби) у будь-який момент часу протягом 14 днів до прийому дози препарату та протягом дослідження (тобто після прийому дози у Періоді-I до амбулаторного відбору зразків у Періоді-III).</p> <p>Проте, два суб'єкти (Суб'єкти № 1013 та 1017) приймали супутні лікарські засоби після амбулаторного відбору зразків у Періоді-III.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для препарату Розувастатин були отримані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали, починаючи зі скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічних оглядів, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), рентгеновського знімка грудної клітки (передня проекція), клінічних лабораторних показників (наприклад, ЗАК, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та імунологічні тести), суб'єктивної симптоматики та моніторингу небажаних явищ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для розувастатину обчислювали та реєстрували описову статистику фармакокінетичних параметрів. Для розувастатину були розраховані та</p>

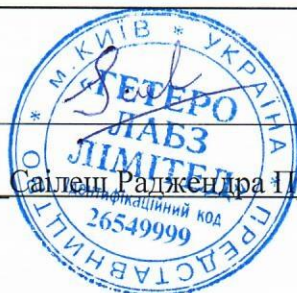
	<p>zareestrowani rezultati disperсійного аналізу, аналізу потужності та співвідношення логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>. Використовуючи двосторонні критерії на біоеквівалентність, для розувастатину було розраховано 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень, розрахованих методом найменших квадратів для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p>																																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середнє значення <math>\pm</math> СВ віку, ваги, росту та ІМТ для 51 суб'єкта (суб'єкт № 1001-1017, 2018 та 1019-1051), які отримували препарат в ході дослідження та 50 суб'єктів (суб'єкт № 1001-1012, 1014-1017, 2018 та 1019-1051), які закінчили всі фази дослідження є такими:</p> <table border="1" data-bbox="480 528 1489 853"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє значення <math>\pm</math> СВ</th> </tr> <tr> <th>N = 51 (суб'єкти, які отримали дозу препарату)</th> <th>N=50 (суб'єкти, які закінчили всі фази дослідження)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>32,7 <math>\pm</math> 6,10</td> <td>32,9 <math>\pm</math> 6,06</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166,70 <math>\pm</math> 5,993</td> <td>166,47 <math>\pm</math> 5,830</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>66,376 <math>\pm</math> 10,6607</td> <td>66,444 <math>\pm</math> 10,7579</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>23,803 <math>\pm</math> 3,0066</td> <td>23,882 <math>\pm</math> 2,9840</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (од. вим.)	Середнє значення $\pm$ СВ		N = 51 (суб'єкти, які отримали дозу препарату)	N=50 (суб'єкти, які закінчили всі фази дослідження)	Вік (років)	32,7 $\pm$ 6,10	32,9 $\pm$ 6,06	Зріст (см)	166,70 $\pm$ 5,993	166,47 $\pm$ 5,830	Вага (кг)	66,376 $\pm$ 10,6607	66,444 $\pm$ 10,7579	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,803 $\pm$ 3,0066	23,882 $\pm$ 2,9840															
Параметр (од. вим.)	Середнє значення $\pm$ СВ																																
	N = 51 (суб'єкти, які отримали дозу препарату)	N=50 (суб'єкти, які закінчили всі фази дослідження)																															
Вік (років)	32,7 $\pm$ 6,10	32,9 $\pm$ 6,06																															
Зріст (см)	166,70 $\pm$ 5,993	166,47 $\pm$ 5,830																															
Вага (кг)	66,376 $\pm$ 10,6607	66,444 $\pm$ 10,7579																															
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,803 $\pm$ 3,0066	23,882 $\pm$ 2,9840																															
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні параметри для досліджуваного препарату-Т та препарату порівняння-Р є такими:</p> <p><b>Описова статистика середніх значень для препаратів розувастатину (N= 50)</b></p> <table border="1" data-bbox="480 969 1489 1496"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє значення <math>\pm</math> СВ (неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат-Т (N = 50 спостережень)</th> <th>Препарат порівняння-Р (N = 100 спостережень)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)*</td> <td>3,000 (0,500 - 4,667)</td> <td>3,833 (0,500 - 5,000)</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>56,486 <math>\pm</math> 47,4901</td> <td>54,210 <math>\pm</math> 48,9612</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг.год/мл)</td> <td>431,416 <math>\pm</math> 290,0594</td> <td>399,502 <math>\pm</math> 269,5570</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год/мл)</td> <td>441,519 <math>\pm</math> 291,6943</td> <td>410,153 <math>\pm</math> 270,8908</td> </tr> <tr> <td><math>\lambda_z</math> (л/год)</td> <td>0,089 <math>\pm</math> 0,0296</td> <td>0,089 <math>\pm</math> 0,0299</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>8,896 <math>\pm</math> 3,5699</td> <td>8,908 <math>\pm</math> 3,7949</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math> (%)</td> <td>2,771 <math>\pm</math> 1,7113</td> <td>3,058 <math>\pm</math> 1,7648</td> </tr> </tbody> </table> <p>* <math>T_{max}</math> представлено як медіана (мін, макс).</p> <p>Коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності та внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення препарату порівняння (<math>SWR</math>) оцінювали за допомогою PROC GLM SAS® версії 9.3 (SAS Institute Inc., США) для розувастатину, а результати узагальнюють у наступній таблиці:</p> <p><b>Внутрішньоіндивідуальний КВ та внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення для розувастатину (N = 100 спостережень)</b></p> <table border="1" data-bbox="480 1787 1489 2018"> <thead> <tr> <th>Залежність</th> <th><math>\ln C_{max}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності препарату порівняння-Р (%)</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>Внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення препарату порівняння-Р</td> <td>0,2460</td> </tr> </tbody> </table> <p>Встановлено, що коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності препарату порівняння-Р для логарифмічно трансформованого</p>	Параметр (од. вим.)	Середнє значення $\pm$ СВ (неперетворені дані)		Досліджуваний препарат-Т (N = 50 спостережень)	Препарат порівняння-Р (N = 100 спостережень)	$T_{max}$ (год)*	3,000 (0,500 - 4,667)	3,833 (0,500 - 5,000)	$C_{max}$ (нг/мл)	56,486 $\pm$ 47,4901	54,210 $\pm$ 48,9612	$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	431,416 $\pm$ 290,0594	399,502 $\pm$ 269,5570	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	441,519 $\pm$ 291,6943	410,153 $\pm$ 270,8908	$\lambda_z$ (л/год)	0,089 $\pm$ 0,0296	0,089 $\pm$ 0,0299	$t_{1/2}$ (год)	8,896 $\pm$ 3,5699	8,908 $\pm$ 3,7949	$AUC_{\%Extrap\_obs}$ (%)	2,771 $\pm$ 1,7113	3,058 $\pm$ 1,7648	Залежність	$\ln C_{max}$	Коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності препарату порівняння-Р (%)	25,0	Внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення препарату порівняння-Р	0,2460
Параметр (од. вим.)	Середнє значення $\pm$ СВ (неперетворені дані)																																
	Досліджуваний препарат-Т (N = 50 спостережень)	Препарат порівняння-Р (N = 100 спостережень)																															
$T_{max}$ (год)*	3,000 (0,500 - 4,667)	3,833 (0,500 - 5,000)																															
$C_{max}$ (нг/мл)	56,486 $\pm$ 47,4901	54,210 $\pm$ 48,9612																															
$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	431,416 $\pm$ 290,0594	399,502 $\pm$ 269,5570																															
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	441,519 $\pm$ 291,6943	410,153 $\pm$ 270,8908																															
$\lambda_z$ (л/год)	0,089 $\pm$ 0,0296	0,089 $\pm$ 0,0299																															
$t_{1/2}$ (год)	8,896 $\pm$ 3,5699	8,908 $\pm$ 3,7949																															
$AUC_{\%Extrap\_obs}$ (%)	2,771 $\pm$ 1,7113	3,058 $\pm$ 1,7648																															
Залежність	$\ln C_{max}$																																
Коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності препарату порівняння-Р (%)	25,0																																
Внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення препарату порівняння-Р	0,2460																																

	<p>фармакокінетичного параметру <math>C_{max}</math> становив <math>&lt; 30\%</math>; отже використовували підхід середньої біоеквівалентності.</p> <p>Аналіз відносної біодоступності (тобто, середнє геометричне, розраховане методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал, коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіабельності препарату порівняння та потужність) для розувастатину зазначені у таблиці далі:</p> <p><b>Результати відносної біодоступності для розувастатину (N= 50)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">90 % Довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Коефіцієнт внутрішньоін дивідуальної варіабельності і препарату порівняння (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>Досліджу ваний препарат (Т) (N=50 спостере жень)</th> <th>Препарат порівняння (R) (N=100 спостереже нь)</th> <th>Співвідноше ння (Т/R) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\ln C_{max}</math></td> <td>46,969</td> <td>45,000</td> <td>104,4</td> <td>97,59 - 111,63</td> <td>25,0</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td><math>\ln AUC_{0-t}</math></td> <td>377,604</td> <td>349,978</td> <td>107,9</td> <td>102,73 - 113,32</td> <td>16,7</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td><math>\ln AUC_{0-\infty}</math></td> <td>388,440</td> <td>361,057</td> <td>107,6</td> <td>102,53 - 112,89</td> <td>16,6</td> <td>100,0</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Середнє геометричне			90 % Довірчий інтервал	Коефіцієнт внутрішньоін дивідуальної варіабельності і препарату порівняння (%)	Потужність (%)	Досліджу ваний препарат (Т) (N=50 спостере жень)	Препарат порівняння (R) (N=100 спостереже нь)	Співвідноше ння (Т/R) %	$\ln C_{max}$	46,969	45,000	104,4	97,59 - 111,63	25,0	100,0	$\ln AUC_{0-t}$	377,604	349,978	107,9	102,73 - 113,32	16,7	100,0	$\ln AUC_{0-\infty}$	388,440	361,057	107,6	102,53 - 112,89	16,6	100,0
Параметри	Середнє геометричне			90 % Довірчий інтервал	Коефіцієнт внутрішньоін дивідуальної варіабельності і препарату порівняння (%)				Потужність (%)																							
	Досліджу ваний препарат (Т) (N=50 спостере жень)	Препарат порівняння (R) (N=100 спостереже нь)	Співвідноше ння (Т/R) %																													
$\ln C_{max}$	46,969	45,000	104,4	97,59 - 111,63	25,0	100,0																										
$\ln AUC_{0-t}$	377,604	349,978	107,9	102,73 - 113,32	16,7	100,0																										
$\ln AUC_{0-\infty}$	388,440	361,057	107,6	102,53 - 112,89	16,6	100,0																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Небажані явища</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час проведення дослідження були зареєстровані два (02) побічні явища (НЯ) у двох (02) суб'єктів. Обидва небажані явища були зареєстровані під час оцінки безпеки після дослідження.</li> <li>• Одне (01) НЯ було зареєстроване у суб'єкта після введення досліджуваного препарату-Т, а інше НЯ було зареєстровано у суб'єкта після введення препарату порівняння-Р.</li> <li>• Одне (01) НЯ було помірним за інтенсивністю, а інше – легким. Спостереження стану суб'єктів здійснювали до усунення їхніх НЯ.</li> <li>• Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як не пов'язаний для одного (01) НЯ та як малоймовірний для іншого НЯ.</li> <li>• Під час проведення дослідження не повідомлялося про смерті або серйозні НЯ. З двох (02) НЯ, про які повідомлялося під час проведення дослідження, одне (01) НЯ був значущим. Суб'єкт отримував відповідне лікування та спостерігали його стан до усунення НЯ. Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як непов'язаною для НЯ.</li> </ul>																															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат-Т, при порівнянні з препаратом порівняння, відповідав критеріям біоеквівалентності відносно параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для розувастатину, в умовах натщесерце, відповідно до критеріїв, визначених в протоколі.</p>																															

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Салещ Раджендра Прасад

{Порядок було оновлено новим Додатком 30 відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України №1528 від 27 червня 2019 року}