

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):	Валсар-Н 160 мг/12.5 мг (таблетки валсартану та гідрохлоротіазиду 160 мг/12.5 мг)				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія				
3. Виробник	Ауробіндо Фарма Лімітед – Юніт VII				
4. Проведені дослідження:	<b>1</b> [дослідження з біоеквівалентності]	та	<input type="checkbox"/>	н	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Назва клінічного дослідження (повністю), кодовий № клінічного дослідження	<p><b><u>Дослідження No.: 484/09</u></b></p> <p>Рандомізоване, відкрите, двостороннє двопослідовне двоперіодне перехресне порівняльне дослідження біодоступності одноразової пероральної дози препарату Валсар-Н 320/25 мг (таблетки валсартану та гідрохлоротіазиду 320/25 мг) (досліджуваний лікарський засіб) виробництва Aurobindo Pharma Ltd., Індія, у порівнянні з референтним препаратом CoDiovan Forte 320/25 таблетки 5 мг виробництва Novartis Pharma GmbH, Європа на 60 здорових добровольцях, при голодуванні.</p>				

6. Фаза клінічного випробування	I									
7. Період проведення клінічного випробування	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="539 230 746 264">Період</th> <th data-bbox="746 230 986 264">Дата початку</th> <th data-bbox="986 230 1233 264">Дата закінчення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="539 264 746 297">I</td> <td data-bbox="746 264 986 297">26/01/10</td> <td data-bbox="986 264 1233 297">29/01/10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 297 746 331">II</td> <td data-bbox="746 297 986 331">02/02/10</td> <td data-bbox="986 297 1233 331">05/02/10</td> </tr> </tbody> </table>	Період	Дата початку	Дата закінчення	I	26/01/10	29/01/10	II	02/02/10	05/02/10
Період	Дата початку	Дата закінчення								
I	26/01/10	29/01/10								
II	02/02/10	05/02/10								
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія									
9. Кількість досліджуваних	Відповідно до протоколу було зареєстровано 60 здорових дорослих людей. Дослідження розпочалося з 60 і 59 суб'єктів завершили дослідження.									
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна мета:</b> порівняти швидкість і ступінь всмоктування таблеток валсартану та гідрохлоротіазиду 320/25 мг (випробуваний ЛЗ) від Aurobindo Pharma Ltd., Індія, з такими для таблеток CoDiovan Forte 320/25 мг (референтний ЛЗ) від Novartis Pharma GmbH, Європа.</p> <p><b>Додаткова мета:</b> відстежувати несприятливі події для забезпечення безпеки суб'єктів.</p>									
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двостороннє двопослідовне двоперіодне перехресне порівняльне дослідження біодоступності одноразової пероральної дози здорових добровольців, при голодуванні.									
12. Основні критерії включення	<p><b>Критерії включення:</b></p> <p><u>Здорові люди віком від 18 до 50 років.</u></p> <p><u>Мати індекс маси тіла в межах 18-25 кг/м<sup>2</sup></u></p> <p><u>Надано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</u></p> <p><u>Відсутність маркерів захворювання на ВІЛ 1 і 2, вірус гепатиту В і С і RPR.</u></p> <p><u>Відсутність серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень від норми лабораторних показників при лабораторному обстеженні, історії хвороби та фізичному огляді під час скринінгу.</u></p> <p><u>Відсутність в анамнезі чи ознак гіперчутливості до валсартану та гідрохлоротіазиду або інших сульфонамідних продуктів або до будь-якої з допоміжних речовин.</u></p> <p>Негативні результати щодо зловживання наркотиками (бензодіазепіни, кокаїни, опіоїди, амфетаміни, канабіноїди та барбітурати) в аналізі сечі та алкоголю, що видихається, протягом дня реєстрації кожного періоду.</p> <p>Якщо жінка:</p> <p>Демонстрація негативного тесту на вагітність.</p> <p>дітородного потенціалу, практикуючи прийнятний метод контролю над народжуваністю протягом дослідження, як судять дослідники, наприклад презервативи, піна, желе, діафрагма, внутрішньоматкова спіраль (ВМС) або утримання.</p> <p>Або</p> <p>Перебуває в постменопаузі не менше 1 року.</p> <p>Або</p> <p>Хірургічно стерильна (волонтеру, що досліджувався, була проведена двостороння перев'язка труб, двостороння овариєктомія або гістеректомія).</p>									

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Досліджуваний лікарський засіб:</b> Таблетки Валсартану і Гідрохлортіазиду 320/25 мг <b>Доза:</b> 320/25 мг <b>Спосіб застосування:</b> Перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>Препарат порівняння:</b> КоДіован Форте 320/25 мг таблетки <b>Доза:</b> 320/25 мг <b>Спосіб застосування:</b> Перорально
15. Супутня терапія	Суб'єкти отримали інструкції не приймати ліки, що відпускаються за рецептом, протягом двох тижнів до прийому дози та будь-які безрецептурні продукти (безрецептурні) протягом двох тижнів до введення дози та під час дослідження, напої (шоколад, чай, кава або вугільні напої), сигарети та тютюнові вироби, щонайменше за 48 годин до реєстрації, до завершення дослідження. Суб'єктам було наказано не вживати виноградний сік за 48 годин до реєстрації.
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності було проведено статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів двох препаратів. 90% довірчі інтервали були побудовані для співвідношення середніх Ln трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ валсартану та гідрохлортіазиду для досліджуваних і еталонних складів. Про біоеквівалентність можна зробити висновок, якщо довірчі інтервали потрапляють у межі біоеквівалентності 80% - 125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі життєві показники суб'єкта були в межах норми в обидва періоди, за винятком суб'єкта №. S50, які мали гіпотензію в період II через 2,0 години запланованих життєво важливих показників. Було виявлено, що здоров'я всіх суб'єктів було нормальним під час анкетування.
18. Статистичні методи	PROC GLM версії 9.1.3 програмного забезпечення SAS® використовувався для статистичного аналізу. Підсумкову статистику, дисперсійний аналіз (ANOVA), 90% довірчий інтервал, аналіз співвідношення, внутрішньосуб'єктну варіабельність і потужність розраховували за допомогою версії SAS® 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать Чоловіча Вік (середнє ± стандартне відхилення) : 27,72 ± 5,85 (діапазон 19-43) років Зріст (середнє ± стандартне відхилення): 166,28 ± 5,98 (діапазон 153-180) см Вага (середнє ± SD): 58,67 ± 7,67 (діапазон 50-79) кг ІМТ (середній): 21,20 ± 2,32 (діапазон 18,07-24,98) кг/м <sup>2</sup>

20. Результати ефективності

Співвідношення В/Р та 90% довірчі інтервали валсартану у таблетках валсартану та гідрохлоротіазиду 320/25 мг (випробуваний ЛЗ) компанії Aurobindo Pharma Ltd., Індія, порівняно з таблетками CoDiovan Forte 320/25 мг (референтний ЛЗ) компанії Novartis Pharma GmbH, Європа для Ln перетворених параметрів:

$C_{max}$ : 104,54%, 95,64 - 114,26,  $AUC_{0-t}$ : 104,06%, 96,37 - 112,37 і  $AUC_{0-\infty}$ : 103,84%, 96,25 - 112,02 відповідно.

Співвідношення В/Р і 90% довірчі інтервали гідрохлоротіазиду у валсартані та таблетках гідрохлоротіазиду 320/25 мг (випробуваний ЛЗ) компанії Aurobindo Pharma Ltd., Індія, порівняно з таблетками CoDiovan Forte 320/25 мг (референтний ЛЗ) компанії Novartis Pharma GmbH, Європа для Ln перетворені параметри:

$C_{max}$ : 100,08%, 94,66-105,81,  $AUC_{0-t}$ : 102,32%, 97,08-107,83 і  $AUC_{0-\infty}$ : 101,80%, 96,96-106,89 відповідно.

21. Результати безпеки

Три (03) побічні явища були зареєстровані протягом усього дослідження, і всі ці побічні явища були зареєстровані під час перебування в стаціонарі у період I та період II.

Дві (02) побічні явища були зареєстровані у двох (02) суб'єктів протягом періоду I та одне (01) побічне явище було зареєстрована в одного (01) суб'єкта протягом періоду II, усі ці побічні явища були усунені під час подальшого спостереження.

Під час лабораторних досліджень після дослідження не повідомлялося про жодні побічні ефекти.

Усі ці побічні явища були оцінені як легкі за ступенем тяжкості, несерйозні, очікувані та, можливо, віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом.

Усі суб'єкти були в нормальному стані здоров'я на момент медичного огляду після дослідження.

Результати лабораторних тестів після дослідження були в межах норми для всіх суб'єктів.

Запис життєво важливих ознак (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання) проводився під час реєстрації, перед введенням дози (0,0) і виписці. Під час внутрішнього огляду життєво важливі показники (артеріальний тиск і частота пульсу) будуть проводитись через 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 12,0, а під час амбулаторного візиту — через 36,0 та 48,0 години після введення досліджуваного препарату. Життєві показники всіх суб'єктів були в межах норми, за винятком суб'єкта №. S50, який мав гіпотензію через 2,0 години життєво важливих показників у період II.

Усі суб'єкти були нормальними в запланований час SWBQ, тобто через 3,0, 5,0 та 10,0 годин після введення дози в обидва періоди.

22. Висновки

Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчих інтервалів для Ln-трансформованих даних  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  таблеток валсартану та гідрохлоротіазиду 320/25 мг (випробуваний ЛЗ) порівняно з CoDiovan Forte 320 Таблетки по 25 мг (референтний ЛЗ) компанії Novartis Pharma GmbH, Європа були в прийнятному діапазоні біоеквівалентності (80-125%), тому досліджуваний продукт є біоеквівалентним референтному продукту при прийомі натще.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

*Сямантак Сен*



(підпис)

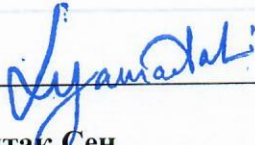
**Пан Сямантак Сен**  
(П. І. Б.)

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):	Валсар-Н 160 мг/12.5 мг (таблетки валсартану та гідрохлоротіазиду 160 мг/12.5 мг)			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
2) проведені дослідження	так	<b>X</b>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є генеричним лікарським засобом. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</p>				
2. Фармакологія:	Цей розділ не застосовується, оскільки поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є генеричним лікарським засобом.			
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується			
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується			
3) фармакологія безпеки	Не застосовується			
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується			
3. Фармакокінетика: Цей розділ не застосовується, оскільки поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є генеричним лікарським засобом.				

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія: Цей розділ не застосовується, оскільки поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є генеричним лікарським засобом.	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є генеричним лікарським засобом.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">   (підпис)  <b>Пан Сямантак Сен</b>  (П. І. Б.) </p> 