

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

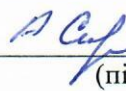
#### про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Арипікад
2. Заявник	Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія
3. Виробник	Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> 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 однодозове, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих чоловіків та жінок після їжі, ARIP-3089-16
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 4.11.2016 по 9.12.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність таблеток Аріпіпразолу 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Арипіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США у здорових дорослих чоловіків та жінок після їжі. Вторинною метою був моніторинг побічних ефектів та забезпечення безпеки досліджуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване однодозове, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих чоловіків та жінок після їжі
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі, чоловіки та жінки, добровольці віком від 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг / м <sup>2</sup> до 30,0 кг / м <sup>2</sup> (за формулою $ІМТ = \text{вага (кг)} / [\text{висота (м)}]^2$ ). Суб'єкти не мають захворювань під час скринінгу протягом 29 днів та реєстрації. Суб'єкти, скринінгові лабораторні показники яких знаходяться в межах норми або які, як вважає лікар або головний лікар / клінічний дослідник, не мають

	<p>клінічного значення.</p> <p>Відсутність маркерів захворювань ВІЛ 1 і 2, вірусу гепатиту В і С та RPR.</p> <p>Систолічний АТ більше або дорівнює 90-140 мм рт.ст., а діастолічний АТ більше або дорівнює 60-90 мм рт. ст., а частота серцевих скорочень більше 50-100.</p> <p>Суб'єкти повинні пройти фізичний огляд (включаючи, але не обмежуючись цим, оцінку серцево-судинної, шлунково-кишкової, дихальної, опорно-рухової та центральної нервової систем) та оцінку життєво важливих ознак.</p> <p>Суб'єкти повинні пройти електрокардіограму (ЕКГ), рентгенологічні та клінічні лабораторні дослідження для підтвердження того, що вони загалом здорові.</p> <p>Некурці або колишні курці. Колишні курці визначаються як люди, які повністю кинули палити принаймні протягом останніх 3 місяців.</p> <p>Згодні приймати ово-лакто вегетаріанську дієту.</p> <p>Згодні дати письмову інформовану згоду та дотримуватися всіх вимог цього протоколу.</p> <p>Будь-які відхилення / відхилення від допустимого діапазону, які можуть вважатися клінічно значущими лікарем або дослідником дослідження, будуть оцінюватися як окремі випадки.</p> <p>Випробовувані, які бажають виконувати всі вимоги цього протоколу дослідження, а також доручені персоналом дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Арипіпразол, перорально, 10 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Abilify®, перорально, 10 мг
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: довірчий інтервал 90% відносного середнього $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ досліджуваного та еталонного продукту повинен бути від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього курсу клінічної фази дослідження суб'єкти контролювались за своїм самопочуттям за допомогою медичного огляду (під час реєстрації та кожні 72.00 години) та вимірювання життєвих показників (кожні 72.00 години), перед введенням дози (00.00 год), і через 00.50, 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00, 07.00, 08.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 та 60.00 годин після введення. Вимірювання життєво важливих ознак включав оральну температуру тіла, частоту пульсу (за хв), частоту дихання (за хв - лише під час реєстрації) та артеріальний тиск - як систолічний, так і діастолічний (мм рт. ст.). Вимірювання життєво важливих ознак перед введенням реєстрували протягом 75 хвилин до введення, а всі вимірювання життєвих ознак після введення реєстрували протягом $\pm$ 40 хвилин від запланованого часу. ЕКГ реєстрували (протягом $\pm$ 1 годин) через 4 та 8 годин після введення та після закінчення кожного періоду (72 години) Опитування самопочуття випробовуваних реєструвалися у всі заплановані періоди реєстрації життєво важливих показників. Усі суб'єкти мали життєві показники в межах клінічно прийняттого діапазону відповідно до відповідних внутрішніх

	стандартів в обидва періоди дослідження. Крім того, моніторинг несприятливих подій також проводився протягом усієї тривалості дослідження клінічної фази дослідження. Зразки крові для лабораторної оцінки після дослідження були зібрані в кінці дослідження (72 години після періоду II) для всіх суб'єктів, крім S32, яким вводили препарат принаймні один раз у дослідженні. Лабораторні оцінки після дослідження включають гематологічні та біохімічні параметри. Зразок крові для досліджуваного S32 був відібраний 26 листопада 16.
18. Статистичні методи	Використовували прогнозовану концентрацію та часові профілі аріпіпразолу з використанням Phoenix WinNonlin® версії 6.4 або новішої версії Pharsight Corporation, США, для розрахунку таких фармакокінетичних параметрів: Первинні параметри: $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ Вторинні параметри: $T_{max}$ Статистичний аналіз проведено за допомогою системи SAS ® для Windows версії 9.4 або вище (SAS® Institute Inc., США).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні брали участь 36 здорових, дорослих чоловіків, 35 з яких закінчили дослідження. Середній вік становив $49.56 \pm 3.97$ років (45-61), ріст $166.67 \pm 5.16$ см (157-177), маса $67.31 \pm 10.16$ кг (50-85), індекс маси тіла $24.19 \pm 3.24$ кг/м <sup>2</sup> (18.71-29.76). Всі суб'єкти були азіатами і некурцями.
20. Результати ефективності	За результатами проведеного дослідження отримані наступні величини 90 %-го довірчого інтервалу для параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ $C_{max} = 93.82\% - 106.04\%$ ; $AUC_{0-72} = 99.21\% - 104.75\%$ Допустимі величини 90 %-го довірчого інтервалу 80,0 – 125,0%  Отже таблетки Аріпіпразол 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Аріпіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США, можна вважати біоеквівалентними.
21. Результати безпеки	Протягом усього дослідження не повідомлялося про небажані явища, серйозні побічні явища та смерті
22. Висновок (заключення)	Обидва препарати, які використовувалися у дослідженні, безпечні та добре переносяться при обраному рівні дози 10 мг аріпіпразолу у всіх суб'єктів, що брали участь. Таблетки Аріпіпразол 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Аріпіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США, можна вважати біоеквівалентними.

Повноважний представник


(підпис)  
Сидоренко А.Л.

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)	Арипікад
2. Заявник	Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія
3. Виробник	Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> 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 однодозове, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих чоловіків та жінок натщесерце, ARIP-3088-16
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 19.10.2016 по 23.11.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність таблеток Аріпіпразолу 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Аріпіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США у здорових дорослих чоловіків та жінок натщесерце. Вторинною метою був моніторинг побічних ефектів та забезпечення безпеки досліджуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване однодозове, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих чоловіків та жінок натщесерце
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі, чоловіки та жінки, добровольці віком від 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг / м <sup>2</sup> до 30,0 кг / м <sup>2</sup> (за формулою ІМТ = вага (кг) / [ висота (м) ] <sup>2</sup> ). Суб'єкти не мають захворювань під час скринінгу протягом 29 днів та реєстрації. Суб'єкти, скринінгові лабораторні показники яких знаходяться в межах норми або які, як вважає лікар або головний лікар / клінічний дослідник, не мають

	<p>клінічного значення.</p> <p>Відсутність маркерів захворювань ВІЛ 1 і 2, вірусу гепатиту В і С та RPR.</p> <p>Систолічний АТ більше або дорівнює 90-140 мм рт.ст., а діастолічний АТ більше або дорівнює 60-90 мм рт. ст., а частота серцевих скорочень більше 50-100.</p> <p>Суб'єкти повинні пройти фізичний огляд (включаючи, але не обмежуючись цим, оцінку серцево-судинної, шлунково-кишкової, дихальної, опорно-рухової та центральної нервової систем) та оцінку життєво важливих ознак.</p> <p>Суб'єкти повинні пройти електрокардіограму (ЕКГ), рентгенологічні та клінічні лабораторні дослідження для підтвердження того, що вони загалом здорові.</p> <p>Некурці або колишні курці. Колишні курці визначаються як люди, які повністю кинули палити принаймні протягом останніх 3 місяців.</p> <p>Згодні приймати ово-лакто вегетаріанську дієту.</p> <p>Згодні дати письмову інформовану згоду та дотримуватися всіх вимог цього протоколу.</p> <p>Будь-які відхилення / відхилення від допустимого діапазону, які можуть вважатися клінічно значущими лікарем або дослідником дослідження, будуть оцінюватися як окремі випадки.</p> <p>Випробовувані, які бажають виконувати всі вимоги цього протоколу дослідження, а також доручені персоналом дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Арипіпразол, перорально, 10 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Abilify®, перорально, 10 мг
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: довірчий інтервал 90% відносного середнього $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ досліджуваного та еталонного продукту повинен бути від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього курсу клінічної фази дослідження суб'єкти контролювались за своїм самопочуттям за допомогою медичного огляду (під час реєстрації та кожні 72.00 години) та вимірювання життєвих показників (кожні 72.00 години), перед введенням дози (00.00 год), і через 00.50, 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00, 07.00, 08.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 та 60.00 годин після введення. Вимірювання життєво важливих ознак включав оральну температуру тіла, частоту пульсу (за хв), частоту дихання (за хв - лише під час реєстрації) та артеріальний тиск - як систолічний, так і діастолічний (мм рт. ст.). Вимірювання життєво важливих ознак перед введенням реєстрували протягом 75 хвилин до введення, а всі вимірювання життєвих ознак після введення реєстрували протягом $\pm 40$ хвилин від запланованого часу. ЕКГ реєстрували (протягом $\pm 1$ годин) через 4 та 8 годин після введення та після закінчення кожного періоду (72 години) Опитування самопочуття випробовуваних реєструвалися у всі заплановані періоди реєстрації життєво важливих показників. Усі суб'єкти мали життєві показники в межах клінічно прийнятної діапазону відповідно до відповідних внутрішніх

	стандартів в обидва періоди дослідження. Крім того, моніторинг несприятливих подій також проводився протягом усієї тривалості дослідження клінічної фази дослідження. Зразки крові для лабораторної оцінки після дослідження були зібрані в кінці дослідження (72 години після періоду II) для всіх суб'єктів, крім S32, яким вводили препарат принаймні один раз у дослідженні. Лабораторні оцінки після дослідження включають гематологічні та біохімічні параметри. Зразок крові для досліджуваного S32 був відібраний 26 листопада 16.
18. Статистичні методи	Використовували прогнозовану концентрацію та часові профілі аріпіпразолу з використанням Phoenix WinNonlin® версії 6.4 або новішої версії Pharsight Corporation, США, для розрахунку таких фармакокінетичних параметрів: Первинні параметри: $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ Вторинні параметри: $T_{max}$ Статистичний аналіз проведено за допомогою системи SAS ® для Windows версії 9.4 або вище (SAS® Institute Inc., США).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні брали участь 36 здорових, дорослих чоловіків, 35 з яких закінчили дослідження. Середній вік становив $49.56 \pm 3.97$ років (45-61), ріст $166.67 \pm 5.16$ см (157-177), маса $67.31 \pm 10.16$ кг (50-85), індекс маси тіла $24.19 \pm 3.24$ кг/м <sup>2</sup> (18.71-29.76). Всі суб'єкти були азіатами і некурцями.
20. Результати ефективності	За результатами проведеного дослідження отримані наступні величини 90 %-го довірчого інтервалу для параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$  $C_{max} = 97.15\% - 112.04\%$  $AUC_{0-72} = 97.20\% - 107.39\%$  Допустимі величини 90 %-го довірчого інтервалу 80,0 – 125,0%  Отже таблетки Аріпіпразол 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Аріпіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США, можна вважати біоеквівалентними.
21. Результати безпеки	Протягом усього дослідження не повідомлялося про небажані явища, серйозні побічні явища та смерті
22. Висновок (заклучення)	Обидва препарати, які використовувалися у дослідженні, безпечні та добре переносяться при обраному рівні дози 10 мг аріпіпразолу у всіх суб'єктів, що брали участь. Таблетки Аріпіпразол 10 мг виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія та Abilify® (Аріпіпразол) 10 мг виробництва Otsuka America Pharmaceutical, Inc., США, можна вважати біоеквівалентними.

Повноважний представник



(підпис)

Сидоренко А.Л.

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):	Арипікад
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел
2) всмоктування	Згідно літературних джерел

3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел
3) генотоксичність: in vitro	Згідно літературних джерел
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел
пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел



дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
б) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно літературних джерел

Повноважний  
представник



(підпис)

Сидоренко А.Л.