

Додаток 29  
до Порядку експертизи  
матеріалів/коштів для  
реєстрації лікарських засобів,  
які подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію),  
а також перевірки подачі/змін  
до реєстраційних матеріалів  
під час періоду реєстрації/сертифікації  
(Розділ IV, пункт 4

**ЗВІТ**  
**про доклінічне дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	Клопідогрель Маклеодс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	<input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

**4. Токсикологія:**

1) однократна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні

повторного прийому	препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
б) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

////

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
--------------------------------------	--

Заявник (Власник ДК) а	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
	Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед»
	Пан Віджей Бадекар



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. Найменування лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер)	Клопідогрель (Clopidogrel), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг
2. Заявник	«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» (Macleods Pharmaceuticals Limited), Атланта Аркаде, Марол-Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбаї - 400059, Індія (Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai- 400059, India)
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101 Macleods Pharmaceuticals Limited Village Theda, Post Office Lodhimajra, Tehsil Baddi District Solan, Himachal Pradesh 174101
4. Дослідження проводились: <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, вкажіть, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»	дослідження боеквівалентності одноразової дози Клопідогрелю таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 75 мг (кожна таблетка містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату), вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, в порівнянні з Plavix® таблетками, вкритими плівковою оболонкою по 75 мг (кожна таблетка містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату), вироблених Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, France за участю здорових, дорослих добровольців за умов натщесерце.

1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, код клінічного випробування кодований номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: дослідження біоеквівалентності одноразової дози Клопідогрелю таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 75 мг (кожна таблетка містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату), вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, в порівнянні з Plavix® таблетками, вкритими плівковою оболонкою по 75 мг (кожна таблетка містить 75 мг клопідогрелю у вигляді клопідогрелю гідросульфату), вироблених Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, France за участю здорових, дорослих добровольців за умов натщесерце. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-690-CLOP-2011
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Тривалість клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 03 березня 2011 року - 11 квітня 2011 року Тривалість біоаналітичної фази: 30 квітня 2011 року - 22 травня 2011 року Тривалість статистичної фази: 23 травня 2011 року - 24 травня 2011 року
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Індія
9. Кількість учасників	Заплановано: 60 (заплановано та включено) Фактично: 58 (завершили дослідження)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>i) Фармакокінетика:</b> оцінити порівняльну пероральну біодоступність Клопідогрелю (Clopidogrel), таблетки по 75 мг (1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у вигляді клопідогрелю гідросульфату), виробництва компанії «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» (Macleods Pharmaceuticals Ltd.), Індія, у порівнянні з препаратом (Plavix®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг (клопідогрель) (1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у вигляді гідросульфату), що надається на ринок компанією (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC), Франція, для застосування натще у здорових дорослих учасників дослідження. <b>ii) Безпека:</b> Моніторити безпеку та переносимість разової пероральної дози Клопідогрелю (Clopidogrel), таблетки по 75 мг, при застосуванні здоровими, дорослими учасниками дослідження натще.
11. План клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, аналітичне сліпе, рандомізоване перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з двома схемами лікування в двох періодах з введенням випробуваного препарату в 2 послідовностях, що

	проводилось натще на 60 здорових, дорослих учасниках.
12. Основні критерії включення	Здорові учасники віком від 18 років до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м <sup>2</sup> до 29,99 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) або не менше 45 кг (для жінок), без серйозних захворювань, клінічно значущих лабораторних показників, без клінічно значущої історії хвороби та з нормальними даними фізичного обстеження під час скринінгу, які відповідали критеріям включення.
13. Випробуваний препарат, спосіб введення, дозування	Випробуваний засіб: Клопідогрель (Clopidogrel), таблетки 75 мг (1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у вигляді гідросульфату клопідогрелю) Спосіб застосування: перорально з 240 мл питної води. Доза: 1 таблетка
14. Референтний засіб, дозування, спосіб введення	Референтний засіб: (Plavix®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг [клопідогрель] (1 таблетка містить 75 мг клопідогрелю у вигляді гідросульфату). Спосіб застосування: перорально з 240 мл питної води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: Оцінка еквівалентності клопідогрелю в випробуваному та референтному засобі ґрунтувалася на довірчому інтервалі 90% для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для клопідогрелю. При довірчих інтервалах в діапазоні 80-125% для логарифмічно перетворених даних $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ лікування вважалось б біоеквівалентним.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Моніторити безпеку та переносимість разової пероральної дози Клопідогрелю (Clopidogrel), таблетки по 75 мг, при застосуванні здоровими, дорослими учасниками натще.
18. Статистичні методи	Аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ ) проводиться за допомогою моделі ANOVA. Щодо співвідношення середніх значень параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для обох продуктів (геометричні середні показники) застосовується розрахований 90% довірчий інтервал.
19. Демографічні показники досліджуваної	Стать – чоловіча Вік - від 18 до 45 років Раса – чоловіки, індійська національність



популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)																																					
20. Результати щодо ефективності	<p>90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених параметрів Клопідогрелю (Clopidogrel) наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="400 539 1366 1025"> <thead> <tr> <th colspan="6" data-bbox="400 539 1366 696">Геометричне середнє значення, коефіцієнт мінливості індивідуумів, потужність критеріїв та 90% довірчий інтервал для клопідогрелю</th> </tr> <tr> <th data-bbox="400 696 544 853" rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2" data-bbox="544 696 823 752">Геометричне середнє значення</th> <th data-bbox="823 696 951 853" rowspan="2">Відношення (В/Р) (%)</th> <th data-bbox="951 696 1094 853" rowspan="2">Коефіцієнт мінливості індивідуумів (%)</th> <th data-bbox="1094 696 1246 853" rowspan="2">Потужність критеріїв (%)</th> <th data-bbox="1246 696 1366 853" rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="544 752 671 853">Випробуваний засіб (В)</th> <th data-bbox="671 752 823 853">Референтний засіб (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 853 544 909"><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td data-bbox="544 853 671 909">1209.314</td> <td data-bbox="671 853 823 909">1124.738</td> <td data-bbox="823 853 951 909">107.52</td> <td data-bbox="951 853 1094 909">45.15</td> <td data-bbox="1094 853 1246 909">78.21</td> <td data-bbox="1246 853 1366 909">94.05 – 122.92</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 909 544 965"><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год/мл)</td> <td data-bbox="544 909 671 965">1587.400</td> <td data-bbox="671 909 823 965">1576.192</td> <td data-bbox="823 909 951 965">100.71</td> <td data-bbox="951 909 1094 965">38.03</td> <td data-bbox="1094 909 1246 965">89.44</td> <td data-bbox="1246 909 1366 965">89.84 – 112.90</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 965 544 1025"><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг*год/мл)</td> <td data-bbox="544 965 671 1025">1762.648</td> <td data-bbox="671 965 823 1025">1731.012</td> <td data-bbox="823 965 951 1025">101.83</td> <td data-bbox="951 965 1094 1025">39.32</td> <td data-bbox="1094 965 1246 1025">87.53</td> <td data-bbox="1246 965 1366 1025">90.51 – 114.56</td> </tr> </tbody> </table>	Геометричне середнє значення, коефіцієнт мінливості індивідуумів, потужність критеріїв та 90% довірчий інтервал для клопідогрелю						Фармакокінетичні параметри	Геометричне середнє значення		Відношення (В/Р) (%)	Коефіцієнт мінливості індивідуумів (%)	Потужність критеріїв (%)	90% довірчий інтервал (%)	Випробуваний засіб (В)	Референтний засіб (Р)	$C_{max}$ (нг/мл)	1209.314	1124.738	107.52	45.15	78.21	94.05 – 122.92	$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	1587.400	1576.192	100.71	38.03	89.44	89.84 – 112.90	$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	1762.648	1731.012	101.83	39.32	87.53	90.51 – 114.56
Геометричне середнє значення, коефіцієнт мінливості індивідуумів, потужність критеріїв та 90% довірчий інтервал для клопідогрелю																																					
Фармакокінетичні параметри	Геометричне середнє значення		Відношення (В/Р) (%)	Коефіцієнт мінливості індивідуумів (%)	Потужність критеріїв (%)	90% довірчий інтервал (%)																															
	Випробуваний засіб (В)	Референтний засіб (Р)																																			
$C_{max}$ (нг/мл)	1209.314	1124.738	107.52	45.15	78.21	94.05 – 122.92																															
$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	1587.400	1576.192	100.71	38.03	89.44	89.84 – 112.90																															
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	1762.648	1731.012	101.83	39.32	87.53	90.51 – 114.56																															
21. Результати щодо безпеки	Повідомлень щодо небажаних явищ протягом дослідження не надходило. При проведенні оцінки після завершення дослідження повідомлялось про небажані явища серед дванадцяти учасників. Один учасник (номер учасника 48) повідомив про небажане явище після проведення оцінки безпеки.																																				
22. Заключення (висновки)	Випробуваний засіб, Клопідогрель (Clopidogrel), таблетки по 75 мг (1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у вигляді клопідогрелю гідросульфату), виробництва компанії «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» (Macleods Pharmaceuticals Limited), Індія, є біоеквівалентом препарату Плавікс® (Plavix®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг (клопідогрель) (1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у вигляді гідросульфату), що надається на ринок компанією Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, Франція, для застосування натще у здорових дорослих учасників дослідження.																																				
Заявник (Власник ДК)	<p>Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія</p> <p>Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»</p> <p> Пан Віджей Бадекар</p>																																				

