

## Звіт про клінічне випробування

48

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	СТАТОРЕМ®-Н, таблетки, по 10 мг/12,5 мг, по 20 мг/25 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, багатокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Статорем®-Н, таблетки (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та препарату Zestoretic, tablets (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва AstraZeneca Канада, на дорослих здорових добровольцях, натще  Дослідження No: 111-20
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	04.03.2021 – 29.04.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів Статорем®-Н, таблетки (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та препарату Zestoretic, tablets (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва AstraZeneca Канада у 56 здорових, дорослих, суб'єктів при однократному прийомі однієї дози, натще.



	<p>Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози Статорем<sup>®</sup>-Н, таблетки (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) при пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів, натще.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози у здорових, дорослих, суб'єктів натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно);</li> <li>• Суб'єкти, які нададуть письмову інформовану згоду та будуть дотримуватися вимог дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, здатні читати та писати та здатні ефективно спілкуватися.</li> <li>• Індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50–30,00 кг/м<sup>2</sup> і вагою тіла не менше 50 кг для чоловіків і не менше 45 кг для жінок.</li> <li>• Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження.</li> <li>• Відсутність значного захворювання.</li> <li>• Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону, проведені за 21 день до дозування періоду-I дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативні антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С та сифілісу.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання опіатів (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, марихуани та кокаїну (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний тест на алкоголь (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які не палять або палять менше десяти цигарок на день.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб: Статорем<sup>®</sup>-Н таблетки 20 мг/25 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна  Доза: 20 мг/25 мг  Спосіб прийому:  У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу (одна таблетка) досліджуваного препарату (Т) Статорем<sup>®</sup>-Н (лізиноприл 20 мг та гідрохлортіазид 25 мг) таблетки, по 20 мг/25 мг з 240 мл питної води у сидячому положенні.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб: ZESTORETIC<sup>®</sup> 20мг /25мг, таблетки Astra Zeneca, Канада  Доза: 20мг /25мг  Спосіб введення:  У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу (одна таблетка) досліджуваного препарату (R) ZESTORETIC<sup>®</sup> (лізиноприл 20 мг та гідрохлортіазид 25 мг) 20мг /25мг таблетки з 240 мл питної води у сидячому положенні.</p>



15. Супутня терапія	Не застосовано																																																																						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні параметри ФК: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>                  Вторинні параметри ФК: <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{%Extrap}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>T_{1/2}</math> та <math>K_{el}</math>                  90% ДІ для співвідношення T/R середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для первинних фармакокінетичних параметрів (<math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>) лізіноприлу та гідрохлортіазиду має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.</p>																																																																						
17. Критерії оцінки безпеки	Винекнення побічних реакцій/явищ, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження																																																																						
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® версії 9.4.																																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: Чоловіча, жіноча                  Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно).                  Раса: азіатська</p>																																																																						
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетична оцінка: Середнє та стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів для лізіноприлу (N = 52).</b></p> <table border="1" data-bbox="510 952 1468 1344"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри ФК</th> <th colspan="2">Лізіноприл (середнє значення ± SD)</th> </tr> <tr> <th>Доліджуваний ЛЗ</th> <th>Референтний ЛЗ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>99.5658 ± 42.90694</td> <td>100.4778 ± 38.02312</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (г*нг/мл)</td> <td>1496.8051 ± 611.43190</td> <td>1545.5434 ± 589.42657</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (г*нг/мл)</td> <td>1518.4935 ± 610.65265</td> <td>1568.6677 ± 588.03422</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{% Extrap}</math></td> <td>1.681 ± 0.8610</td> <td>1.769 ± 1.4365</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math>(г)</td> <td>6.317 ± 0.7477</td> <td>6.433 ± 0.8690</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (г)</td> <td>9.934 ± 1.7673</td> <td>10.001 ± 2.4864</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (л/г)</td> <td>0.07159 ± 0.011048</td> <td>0.07170 ± 0.010999</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b></td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math>(г)</td> <td>6.500 (5.00 - 7.50)</td> <td>6.500 (4.50 - 9.00)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (г)</td> <td>10.071 (6.99 - 18.70)</td> <td>9.680 (7.16 - 25.37)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Фармакокінетична оцінка: Середнє та стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів для гідрохлортіазиду (N = 52).</b></p> <table border="1" data-bbox="510 1456 1468 1848"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри ФК</th> <th colspan="2">Лізіноприл (середнє значення ± SD)</th> </tr> <tr> <th>Доліджуваний ЛЗ</th> <th>Референтний ЛЗ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>174.0904 ± 39.79381</td> <td>174.2766 ± 37.88745</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (г*нг/мл)</td> <td>1235.7866 ± 295.91287</td> <td>1225.5588 ± 290.62301</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (г*нг/мл)</td> <td>1272.8097 ± 299.84673</td> <td>1266.7290 ± 285.30603</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{% Extrap}</math></td> <td>2.983 ± 1.7874</td> <td>3.542 ± 2.7330</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math>(г)</td> <td>2.096 ± 0.6420</td> <td>1.933 ± 0.6186</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (г)</td> <td>10.355 ± 1.0555</td> <td>10.272 ± 1.2483</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (л/г)</td> <td>0.06760 ± 0.006734</td> <td>0.06886 ± 0.012257</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b></td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math>(г)</td> <td>2.000 (1.00- 4.50)</td> <td>2.000 (1.00 - 3.50)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (г)</td> <td>10.218 (7.51 - 13.81)</td> <td>10.461 (4.98 - 12.90)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри ФК	Лізіноприл (середнє значення ± SD)		Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ	$C_{max}$ (нг/мл)	99.5658 ± 42.90694	100.4778 ± 38.02312	$AUC_{0-t}$ (г*нг/мл)	1496.8051 ± 611.43190	1545.5434 ± 589.42657	$AUC_{0-inf}$ (г*нг/мл)	1518.4935 ± 610.65265	1568.6677 ± 588.03422	$AUC_{% Extrap}$	1.681 ± 0.8610	1.769 ± 1.4365	$T_{max}$ (г)	6.317 ± 0.7477	6.433 ± 0.8690	$T_{1/2}$ (г)	9.934 ± 1.7673	10.001 ± 2.4864	$K_{el}$ (л/г)	0.07159 ± 0.011048	0.07170 ± 0.010999	<b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b>			$T_{max}$ (г)	6.500 (5.00 - 7.50)	6.500 (4.50 - 9.00)	$T_{1/2}$ (г)	10.071 (6.99 - 18.70)	9.680 (7.16 - 25.37)	Параметри ФК	Лізіноприл (середнє значення ± SD)		Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ	$C_{max}$ (нг/мл)	174.0904 ± 39.79381	174.2766 ± 37.88745	$AUC_{0-t}$ (г*нг/мл)	1235.7866 ± 295.91287	1225.5588 ± 290.62301	$AUC_{0-inf}$ (г*нг/мл)	1272.8097 ± 299.84673	1266.7290 ± 285.30603	$AUC_{% Extrap}$	2.983 ± 1.7874	3.542 ± 2.7330	$T_{max}$ (г)	2.096 ± 0.6420	1.933 ± 0.6186	$T_{1/2}$ (г)	10.355 ± 1.0555	10.272 ± 1.2483	$K_{el}$ (л/г)	0.06760 ± 0.006734	0.06886 ± 0.012257	<b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b>			$T_{max}$ (г)	2.000 (1.00- 4.50)	2.000 (1.00 - 3.50)	$T_{1/2}$ (г)	10.218 (7.51 - 13.81)	10.461 (4.98 - 12.90)
Параметри ФК	Лізіноприл (середнє значення ± SD)																																																																						
	Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ																																																																					
$C_{max}$ (нг/мл)	99.5658 ± 42.90694	100.4778 ± 38.02312																																																																					
$AUC_{0-t}$ (г*нг/мл)	1496.8051 ± 611.43190	1545.5434 ± 589.42657																																																																					
$AUC_{0-inf}$ (г*нг/мл)	1518.4935 ± 610.65265	1568.6677 ± 588.03422																																																																					
$AUC_{% Extrap}$	1.681 ± 0.8610	1.769 ± 1.4365																																																																					
$T_{max}$ (г)	6.317 ± 0.7477	6.433 ± 0.8690																																																																					
$T_{1/2}$ (г)	9.934 ± 1.7673	10.001 ± 2.4864																																																																					
$K_{el}$ (л/г)	0.07159 ± 0.011048	0.07170 ± 0.010999																																																																					
<b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b>																																																																							
$T_{max}$ (г)	6.500 (5.00 - 7.50)	6.500 (4.50 - 9.00)																																																																					
$T_{1/2}$ (г)	10.071 (6.99 - 18.70)	9.680 (7.16 - 25.37)																																																																					
Параметри ФК	Лізіноприл (середнє значення ± SD)																																																																						
	Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ																																																																					
$C_{max}$ (нг/мл)	174.0904 ± 39.79381	174.2766 ± 37.88745																																																																					
$AUC_{0-t}$ (г*нг/мл)	1235.7866 ± 295.91287	1225.5588 ± 290.62301																																																																					
$AUC_{0-inf}$ (г*нг/мл)	1272.8097 ± 299.84673	1266.7290 ± 285.30603																																																																					
$AUC_{% Extrap}$	2.983 ± 1.7874	3.542 ± 2.7330																																																																					
$T_{max}$ (г)	2.096 ± 0.6420	1.933 ± 0.6186																																																																					
$T_{1/2}$ (г)	10.355 ± 1.0555	10.272 ± 1.2483																																																																					
$K_{el}$ (л/г)	0.06760 ± 0.006734	0.06886 ± 0.012257																																																																					
<b>Лізіноприл (середнє (мін. - макс.))</b>																																																																							
$T_{max}$ (г)	2.000 (1.00- 4.50)	2.000 (1.00 - 3.50)																																																																					
$T_{1/2}$ (г)	10.218 (7.51 - 13.81)	10.461 (4.98 - 12.90)																																																																					



Статистична оцінка: Значення найменших квадратів, співвідношення найменших геометричних квадратів, 90% ДІ, внутрішньоб'єктна варіабельність та потужність логарифмічно перетворених  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для лізіноприлу ( $N = 52$ ).

Параметри	Найменші квадрати		Значення найменших геометричних квадратів		Співвідношення (%) (T/R)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)
	T	R	T	R				
$L_n (C_{max})$ (нг/мл)	4.5138	4.5311	91.267	92.859	98.29	90.27 - 107.01	26.29	99.55
$L_n (AUC_{0-t})$ (г *нг/мл)	7.2305	7.2667	1380.891	1431.883	96.44	89.16 - 104.32	24.22	99.84

Статистична оцінка: Значення найменших квадратів, співвідношення найменших геометричних квадратів, 90% ДІ, внутрішньоб'єктна варіабельність та потужність логарифмічно перетворених  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для гідрохлортіазиду ( $N = 52$ ).

Параметри	Найменші квадрати		Значення найменших геометричних квадратів		Співвідношення (%) (T/R)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)
	T	R	T	R				
$L_n (C_{max})$ (нг/мл)	5.1330	5.1334	169.532	169.585	99.97	94.82 - 105.4	16.20	100.0
$L_n (AUC_{0-t})$ (г *нг/мл)	7.0953	7.0826	1206.290	1191.070	101.28	97.94 - 104.73	10.21	100.0

21. Результати безпеки

Під час дослідження від періоду сталося 23 несприятливі події.  
 Суб'єкт №. 01 гіпотонія протягом I та II періоду.  
 Суб'єкт №. 09 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 12 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 13 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 14 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 15 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 17 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 19 гіпотонія протягом I та II періоду.  
 Суб'єкт №. 21 гіпотонія протягом I та II періоду.  
 Суб'єкт №. 23 гіпотонія протягом II періоду.  
 Суб'єкт №. 26 гіпотонія протягом II періоду.  
 Суб'єкт №. 29 гіпотонія протягом I періоду.  
 Суб'єкт №. 29 брадикардія протягом II періоду.  
 Суб'єкт №. 33 брадикардія протягом II періоду.  
 Суб'єкт №. 40 гіпотонія протягом II періоду.  
 Суб'єкт №. 44 гіпотонія протягом I періоду.

	<p>Суб'єкт №. 46 брадикардія протягом II періоду.  Суб'єкт №. 51 гіпотонія протягом II періоду.  Суб'єкт №. 56 гіпотонія протягом I періоду.  Суб'єкт №. 56 брадикардія протягом II періоду.  Суб'єкт №. 28 аномальне підвищення сегменту ST на ЕКГ.  Суб'єкт №. 33 синусова брадикардія.</p> <p>Усі негативні явища були усунені під час подальшого спостереження. Протягом дослідження не повідомлялося про серйозні або небезпечні для життя побічні явища.</p> <p>Тестовий та референтний ЛЗ були порівнянними за своєю безпекою та переносимістю.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Ді 90% співвідношення T/R середніх геометричних квадратів між тестовим та референтним ЛЗ, розрахованими для первинних фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, знаходились у межах біоеквівалентності 80,00 - 125,00% для лізиноприлу та гідрохлоротіазиду.</p> <p>На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що ЛЗ Статорем®-Н (лізиноприл 20 мг та гідрохлоротіазид 25 мг) таблетки 20 мг/25 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ» Україна, є біоеквівалентним з ЛЗ ZESTORETIC® 20 мг/25 мг (20 мг лізиноприлу та гідрохлоротіазиду 25 мг), таблетки Astra Zeneca, Канада.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>_____ (підпис)  Усенко Оксана  Анатоліївна  _____ (П.І.Б.)</p>
--	--



## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	СТАТОРЕМ®-Н, таблетки, по 10 мг/12,5 мг, по 20 мг/25 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, багатокomпонентний
2) проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> так якщо ні, обґрунтувати	
<p>Біоеквівалентність ЛЗ СТАТОРЕМ®-Н, таблетки, по 10 мг/12,5 мг, по 20 мг/25 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та ZESTORETIC® 10 мг/12,5 мг та 20 мг /25 мг, таблетки виробництва Astra Zeneca, Канада була доведена у відкритому, збалансованому, рандомізованому, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресному дослідженні біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату Статорем®-Н, таблетки (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та препарату Zestoretic, tablets (лізиноприлу 20 мг та гідрохлортіазиду 25 мг) виробництва AstraZeneca Канада, на дорослих здорових добровольцях, натще. Це дозволяє екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб. Тому доклінічні дослідження для лікарського засобу ЛЗ СТАТОРЕМ®-Н, таблетки, по 10 мг/12,5 мг, по 20 мг/25 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна не проводилися.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно
3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно
3) розподіл	не застосовно
4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	не застосовно

3) генотоксичність:	не застосовно
in vitro	не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не застосовно
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовно
додаткові дослідження	не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовно
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не застосовно
ембріотоксичність	не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не застосовно
6) місцева переносимість	не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	не застосовно
імунотоксичність	не застосовно
дослідження механізм дії	не застосовно
лікарська залежність	не застосовно
токсичність метаболітів	не застосовно
токсичність домішок	не застосовно
інше	не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не застосовно

Заявник (власник реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Раджив Гупта

(П.І.Б.)