

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):	ІРБІГЕН Ірбесартан таблетки 75 мг, 150 мг, 300 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <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	Недоступно

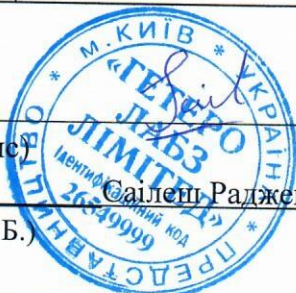
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Миші:</p> <p>Дослідження субхронічної внутрішньочеревної токсичності було розроблено та проведено для визначення профілю токсичності ірбесартану при щоденному внутрішньочеревному введенні протягом 28 днів мишам-швейцарським альбіносам.</p> <p>Щури:</p> <p>Дослідження субхронічної пероральної токсичності було розроблено та проведено для визначення профілю токсичності ірбесартану при щоденному введенні протягом 28 днів щурам Sprague Dawley.</p>
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:	Ні
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	<p>Миші</p> <p>Виходячи з цих висновків, рівень, при якому не спостерігається несприятливого впливу (NOEL) ірбесартану, виробництва Hetero Labs Pvt. Ltd., Хайдарабад, при введенні мишам-швейцарським альбіносам внутрішньоочеревинним шляхом протягом 28 днів був виявленим 3 мг/кг у самців і самок.</p> <p>Щури:</p> <p>Виходячи з цих висновків, рівень, при якому не спостерігається несприятливого впливу (NOEL) ірбесартану, виробництва Hetero Labs Pvt. Ltd., Хайдарабад, при пероральному введенні щурам Sprague Dawley протягом 28 днів був виявленим 10 мг/кг у самців і самок.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Салеш Раджендра Прасад

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

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)	ІРБІГЕН Ірбесартан таблетки 75 мг, 150 мг, 300 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед/ Hetero Labs Limited, Індія.
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед/ Hetero Labs Limited, Індія.
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	Дослідження натще: Рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності з двома курсами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однократного введення лікарського засобу Ірбесартан, таблетки 300 мг виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед», Хайдарабад, Індія, та лікарського засобу Апровель® (Ірбесартан), таблетки 300 мг виробництва компанії «Санофі Фарма Брістоль-Майерс Сквібб СНСі» (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb Company), Франція, у здорових дорослих суб'єктів під час прийому натще. Номер дослідження: 2294/10
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I дослідження (біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження натще: 10 січня 2011 р. по 21 січня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Дослідження натще: <ul style="list-style-type: none"> • Кількість запланованих суб'єктів: 36 • Кількість фактичних рандомізованих суб'єктів: 36

10. Первинні та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження натще: Оцінити біоеквівалентність лікарського засобу Ірбесартан, таблетки 300 мг виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед», Хайдарабад, Індія, та лікарського засобу Апровель® (Ірбесартан), таблетки 300 мг виробництва компанії «Санофі Фарма Брістоль-Майєрс Сквібб СНСі» (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb Company), Франція, у здорових дорослих суб'єктів натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження натще: Рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності з двома курсами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однократного введення, натще.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дослідження натще: Дорослі здорові суб'єкти віком від 18 до 55 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м² (включно). У кого не було ознак основного захворювання або клінічно значущих відхилень у лабораторних показниках під час скринінгу та які добровільно погодилися брати участь у дослідженні</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження натще: Таблетки Ірбесартан 300 мг Доза та спосіб застосування: однократна пероральна доза вводиться з 240 мл води натще.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження натще: Апровель® (Ірбесартан), таблетки 300 мг Доза та спосіб застосування: однократна пероральна доза вводиться з 240 мл води натще.</p>
15. Супутня терапія	<p>Дослідження натще: Суб'єкти не повинні були вживати жодних лікарських засобів (включаючи безрецептурні препарати) протягом щонайменше 14 днів до дослідження та протягом усього періоду дослідження. Це обмеження не включало вітаміни, які приймаються в якості харчових добавок за нетерапевтичними показаннями.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідження натще: Демонстрація біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу і препарату порівняння: Первинні фармакокінетичні параметри: AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} Вторинні фармакокінетичні параметри: $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, T_{max}, K_{el} та $t_{1/2}$</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідження натще: Оцінка безпеки була заснована на клінічних спостереженнях, лабораторних дослідженнях та оцінці НЯ, що спостерігалися під час дослідження. Процедури скринінгу проводилися протягом 21 дня (крім рентгенографії грудної клітки) до початку дослідження та включали наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Докладна історія хвороби • Демографічні дані

	<ul style="list-style-type: none"> • Загальний фізикальний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, серологія, аналіз сечі) • Аналіз сечі на вміст наркотичних засобів • Проба на алкоголь у повітрі, що видихається • ЕКГ • Рентген грудної клітки (зроблений протягом 365 днів після скринінгу) <p>Контроль життєво важливих показників, тобто артеріального тиску, пульсації променевої артерії та температури ротової порожнини, здійснювали після реєстрації, до введення препарату, через регулярні проміжки часу (1, 2, 4, 6, 12, 24 та 48 год) після прийому препарату. Для безпеки суб'єктів, які отримали хоча б однократну дозу досліджуваного препарату, гематологічні та біохімічні дослідження були повторені в кінці дослідження.</p>																																
18. Статистичні методи	<p>Дослідження натще: Програмне забезпечення: пакет SAS® (версія 9.2) Середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімум, максимум, медіана та відсотковий коефіцієнт варіації, розрахований для фармакокінетичних параметрів. Додатково геометричне середнє розраховано для AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} та C_{max}. Аналіз ANOVA слід було виконати для логарифмічних фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} та C_{max} з використанням загальної лінійної моделі (процедура PROC GLM) SAS®. Для параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} та C_{max} були розраховані 90% довірчі інтервали для різниці між середніми найменшими квадратами (LSM) лікарської форми з використанням логарифмічних даних.</p>																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження натще: <u>Досліджувана популяція:</u> суб'єкти чоловічої статі, південноазійської раси, не вегетаріанці (88,89 %) та вегетаріанці (11,11 %), некурці, що не вживають алкоголь, віком (19 - 42 років), зростом (157,8-181,4 см), вагою (50,8-81,7 кг), ІМТ (18,5-27,8 кг/м²).</p>																																
20. Результати ефективності	<p>Дослідження натще: Резюме фармакокінетичних даних для Ірбесартану</p> <p>Апровель® (Препарат порівняння)</p> <table border="1" data-bbox="469 1518 1452 1787"> <thead> <tr> <th>ФК параметр</th> <th>Середнє геометричне</th> <th>Середнє арифметичне</th> <th>Стандартне відхилення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t} (мкг.год/мл)</td> <td>18,8910</td> <td>20,1259</td> <td>7,2729</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (мкг.год/мл)</td> <td>20,1173</td> <td>21,3341</td> <td>7,3437</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (мкг/мл)</td> <td>3,9607</td> <td>4,1036</td> <td>1,1193</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ірбесартан (Досліджуваний препарат)</p> <table border="1" data-bbox="469 1854 1452 2110"> <thead> <tr> <th>ФК параметр</th> <th>Середнє геометричне</th> <th>Середнє арифметичне</th> <th>Стандартне відхилення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t} (мкг.год/мл)</td> <td>18,5550</td> <td>19,4323</td> <td>5,9835</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (мкг.год/мл)</td> <td>19,7289</td> <td>20,6823</td> <td>6,3665</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (мкг/мл)</td> <td>4,1781</td> <td>4,3579</td> <td>1,3026</td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметр	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення	AUC _{0-t} (мкг.год/мл)	18,8910	20,1259	7,2729	AUC _{0-∞} (мкг.год/мл)	20,1173	21,3341	7,3437	C _{max} (мкг/мл)	3,9607	4,1036	1,1193	ФК параметр	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення	AUC _{0-t} (мкг.год/мл)	18,5550	19,4323	5,9835	AUC _{0-∞} (мкг.год/мл)	19,7289	20,6823	6,3665	C _{max} (мкг/мл)	4,1781	4,3579	1,3026
ФК параметр	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення																														
AUC _{0-t} (мкг.год/мл)	18,8910	20,1259	7,2729																														
AUC _{0-∞} (мкг.год/мл)	20,1173	21,3341	7,3437																														
C _{max} (мкг/мл)	3,9607	4,1036	1,1193																														
ФК параметр	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення																														
AUC _{0-t} (мкг.год/мл)	18,5550	19,4323	5,9835																														
AUC _{0-∞} (мкг.год/мл)	19,7289	20,6823	6,3665																														
C _{max} (мкг/мл)	4,1781	4,3579	1,3026																														

	Співвідношення та 90% довірчі інтервали досліджуваного препарату порівняно з препаратом порівняння для Ірбесартану	
	ФК параметр	Співвідношення (%) 90% довірчі інтервали (%)
	AUC _{0-t}	98,14 91,74 по 105,00
	AUC _{0-∞}	98,06 91,57 по 105,02
	C _{max}	105,63 99,45 по 112,19
21. Результати безпеки	<p>Дослідження натще:</p> <p>Під час проведення дослідження було зареєстровано 01 небажане явище (НЯ). 01 НЯ було пов'язане із досліджуваним препаратом, було м'яким за інтенсивністю та зникло без наслідків. Оскільки це НЯ було виявлено після введення як досліджуваного препарату, так і препарату порівняння, його не можна було віднести ні до досліджуваного препарату, ні до препарату порівняння. Під час дослідження не було жодних СНЯ. На підставі клінічних та лабораторних оцінок було визнано, що обидва досліджувані препарати безпечні та добре переносяться.</p>	
22. Висновок	<p>Дослідження натще:</p> <p>На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, лікарський засіб Ірбесартан, таблетки 300 мг виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед», Хайдарабад, Індія, та лікарський засіб Апровель® (Ірбесартан), таблетки 300 мг виробництва компанії «Санофі Фарма Брістоль-Майерс Сквібб СНСі», Франція, є біоеквівалентними у здорових дорослих суб'єктів під час прийому натще.</p> <p>На підставі клінічних та лабораторних оцінок було визнано, що обидва досліджувані препарати безпечні та добре переносяться.</p>	

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис) _____
 Саїлен Раджендра Прасад
 (П. І. Б.) _____



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