

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):	<b>ЛАЗИН</b> Levocetirizine dihydrochloride розчин оральний, 2,5 мг/5 мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	–
2) вторинна фармакодинаміка	–
3) фармакологія безпеки	–
4) фармакодинамічні взаємодії	–
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	–
2) всмоктування	–
3) розподіл	–
4) метаболізм	–
5) виведення	–
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	–
7) інші фармакокінетичні дослідження	–
4. Токсикологія:	<input checked="" type="checkbox"/> так Дослідження токсичності у разі повторних введень
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	Підгостре дослідження пероральної токсичності левоцетиризину проводили на мишах (Swiss Albino) і щурах (Wistar) протягом 4 тижнів поспіль при дозуванні 1 раз на добу.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	–
4) канцерогенність:	–
довгострокові дослідження	–

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p><i>Миші</i></p> <p>Субхронічна токсичність левоцетиризину у мишей протягом 28 днів: левоцетиризин вводили перорально щодня протягом 28 днів при нулі (контроль), 5,85 (терапевтична доза), 17,55 (середня доза) та 58,5 (висока доза) мг/кг маси тіла. Протягом періоду дослідження проводилися спостереження та вимірювання клінічних симптомів токсичності, маси тіла, споживання їжі, гематології, клінічної біохімії, імунології, загальної патології, маси органів та гістопатології.</p> <p>Результати дослідження були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- смертності не спостерігалось;</li> <li>- ніяких фізичних або психологічних відхилень у групах, які зазнали і не піддавалися впливу, не спостерігалось;</li> <li>- не було значного зниження споживання їжі;</li> <li>- приріст маси тіла був нормальним;</li> <li>- жодних істотних змін у біохімічному та гематологічному профілі не спостерігалось у тварин, які зазнали впливу досліджуваної сполуки;</li> <li>- ніяких значних патологічних змін у різних тканинах не спостерігалось.</li> </ul> <p>Значних відхилень у фізичних, фізіологічних, хімічних, біохімічних, гематологічних, гістопатологічних спостереженнях через пероральне введення левоцетиризину дигідрохлориду в різних дозах та тривалості в умовах експерименту не було.</p>

	<p><i>Щурі</i></p> <p>Субхронічна токсичність левоцетиризину у щурів протягом 28 днів: левоцетиризин вводили перорально щодня протягом 28 днів при нулі (контроль), 4,05 (терапевтична доза), 12,15 (проміжна доза) та 40,5 (висока доза) мг/кг маси тіла. Протягом періоду дослідження проводилися спостереження та вимірювання клінічних симптомів токсичності, маси тіла, споживання їжі, гематології, клінічної біохімії, імунології, загальної патології, маси органів та гістопатології.</p> <p>Результати дослідження були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- смертності не спостерігалось;</li> <li>- ніяких фізичних або психологічних відхилень у групах, які зазнали і не піддавалися впливу, не спостерігалось;</li> <li>- не було значного зниження споживання їжі;</li> <li>- приріст маси тіла був нормальним;</li> <li>- жодних істотних змін у біохімічному та гематологічному профілі не спостерігалось у тварин, які зазнали впливу досліджуваної сполуки;</li> <li>- ніяких значних патологічних змін у різних тканинах не спостерігалось.</li> </ul> <p>Значних відхилень у фізичних, фізіологічних, хімічних, біохімічних, гематологічних, гістопатологічних спостереженнях через пероральне введення левоцетиризину дигідрохлориду в різних дозах та тривалості в умовах експерименту не було.</p>
--	---

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Салеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 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)	<b>ЛАЗИН</b> Levocetirizine dihydrochloride розчин оральний, 2,5 мг/5 мл
2. Заявник	<b>Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія</b>
3. Виробник	<b>Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія</b>
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати ЛЗ реєструється як генеричний препарат. Фармацевтична еквівалентність у порівнянні з референтним препаратом Ксизал®, 2,5 мг/5 мл, розчин оральний, доведена при фармацевтичній розробці: препарати мають однаковий якісний і кількісний склад діючої речовини (левоцетиризину дигідрохлориду), таку саму лікарську форму (розчин оральний); окрім того, лікарські засоби є водним розчином для орального застосування, містять однаковий склад допоміжних речовин (окрім ароматизаторів), отже дослідження біоеквівалентності / біодоступності не проводяться.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	з _____ по _____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: фактична:
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	
11. Дизайн клінічного випробування	
12. Основні критерії включення	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	
17. Критерії оцінки безпеки	
18. Статистичні методи	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	
21. Результати безпеки	
22. Висновок (заключення)	

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Саїлеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

**ПОВНИЙ ЗМІСТ МАТЕРІАЛІВ,  
наданих для реєстрації лікарського засобу  
ЛАЗИН,  
розчин оральний, 2,5 мг/5 мл,  
по 148 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці,  
виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія**

№ з/п	Найменування	Стор.
1	2	3
<b>Модуль 1. АДМІНІСТРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ</b>		
<b>Томи 1, 4, 6, 21 (кожний на 209 стор.)</b>		
1.1	Повний зміст матеріалів реєстраційного дос'є	4
	Реєстраційна форма з додатками	
	Реєстраційна форма лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію: ЛАЗИН, розчин оральний, 2,5 мг/5 мл, по 148 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія	9
	<u>Додаток 4.1.</u> Обґрунтування типу лікарського засобу: (однокомпонентний генеричний лікарський засіб) (розділ 1.5 модуля 1)	23
	<u>Додаток 4.3.</u> – Копія Сертифікату фармацевтичного продукту № 646/E1/2021- 32 (діючого до 21.04.2022)	29
	– Перелік країн, де лікарський засіб зареєстрований/перереєстрований	30 31
	<u>Додаток 4.4.</u> – Копія довіреності заявника – Гетеро Лабз Лімітед, Індія, від 30.10.2020, з перекладом на українську мову;	32 33
	– Копія Довіреності, наданої уповноваженим особам	42
	<u>Додаток 4.5.</u> Біографічні довідки уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та контактної особи в Україні	44
1.2	<u>Додаток 4.6.</u> – копія ліцензії на виробництво Form-25 (чинної до 29.03.2016);	66 67
	– копія ліцензії на виробництво лікарських засобів Form-26 №22/RR/AP/2001/F/R (подовженої до 29.03.2021);	71
	– копія офіційного листа щодо ліцензії (L.Dis. №:9825/E(J)/TS/2017 від 18.08.2017)	83
	– копія ліцензії на виробництво, поновленої з 30.03.2021 до 29.03.2026	87
	– копія офіційного листа щодо біфуркації штатів (L.Dis. №:1269/P&B/2015 від 03-03-2015) <i>(з перекладом)</i>	95
	<u>Додаток 4.7.</u> – копія гарантійного листа від 30.06.2021 щодо надання засвідченої копії документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою України	99 100
	– копія Сертифіката відповідності вимогам належної виробничої практики 044/2021/GMP, строком дії до 04.06.2023, виданого Держлікслужбою України	101
	<u>Додатки 4.8., 4.9.</u> Копія письмової згоди на доступ до мастер-файла на ДР і письмового зобов'язання виробника діючої речовини інформувати заявника про зміни у виробничому процесі або специфікаціях	111
	<u>Додаток 4.12.</u> Пропозиції до тексту маркування упаковки лікарського засобу	114

1	2	3
	<u>Додаток 4.15.</u> Копії документів щодо захисту торговельної марки в Україні	118
	<u>Додаток 4.16.</u> Копія листа, в якому вказується, що права третьої сторони, захищені патентом, не порушуються у зв'язку з реєстрацією лікарського засобу (за формою, наведеною у додатку 25 до Порядку)	122
	<u>Додаток 4.19.</u> Копія гарантійного листа щодо забезпечення функціонування належної системи нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні, у тому числі в Україні	124
	<u>Додаток 4.20.</u> Копія заяви уповноваженої особи щодо відповідності виробництва вимогам належної виробничої практики та Керівництвам з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів	126
	Коротка характеристика лікарського засобу, текст маркування та інструкція для медичного застосування:	
1.3	1.3.1. Копія короткої характеристики лікарського засобу/інструкції про застосування лікарського засобу (інструкції для медичного застосування), затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань	129
	1.3.2. Маркування	143
	1.3.3. Проект Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАЗИН, розчин оральний, 2,5 мг/5 мл, по 148 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці (на паперовому та електронному носіях)	146
	1.3.4. Коротка характеристика лікарського засобу ЛАЗИН, розчин оральний, 2,5 мг/5 мл	151
1.4	Інформація про незалежних експертів:	
	1.4.1. Інформація про експерта з якості	164
	1.4.2. Інформація про експерта з доклінічних даних	173
	1.4.3. Інформація про експерта з клінічних даних	183
1.5	Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів	
1.5.1	Інформація щодо лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням	193
1.5.2	Інформація щодо генеричного, гібридного лікарського засобу або біосиміляра	194
1.6	Оцінка безпеки для довкілля	197
1.7	Інформація щодо ексклюзивності лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт)	199
1.8	Інформація щодо фармаконагляду	
1.8.1	Система фармаконагляду	202
1.8.2	Система управління ризиками	CD 208
<b>Том 22 на 71 стор.</b>		
1.8.2	Система управління ризиками	2
<b>Модуль 2. РЕЗЮМЕ ЗАГАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО ДОКУМЕНТА</b>		
<b>Томи 2, 5, 7 (кожний на 213 стор.)</b>		
2.1	Зміст Модулів 2 - 5	2
2.2	Вступ	8
2.3	Загальне резюме з якості	10
2.4	Огляд доклінічних даних	на CD (17.5 МБ) 104
2.5	Огляд клінічних даних	на CD (17.3 МБ) 132

1	2	3
2.6	Резюме доклінічних даних	180
	2.6.1. Резюме фармакологічних даних у текстовому форматі	184
	2.6.2. Резюме фармакологічних даних у вигляді таблиць	185
	2.6.3. Резюме фармакокінетичних даних у текстовому форматі	186
	2.6.4. Резюме фармакокінетичних даних у вигляді таблиць	187
	2.6.5. Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі	188
	2.6.6. Резюме токсикологічних даних у вигляді таблиць	205
2.7	Резюме клінічних даних	206
	2.7.1. Резюме біофармацевтичних досліджень та пов'язаних з ними аналітичних методів	208
	2.7.2. Резюме досліджень з клінічної фармакології	209
	2.7.3. Резюме клінічної ефективності	210
	2.7.4. Резюме клінічної безпеки	211
	2.7.5. Літературні джерела	212
	2.7.6. Короткі огляди індивідуальних досліджень	213
<b>Модуль 3. ЯКІСТЬ. ХІМІЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТА БІОЛОГІЧНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ХІМІЧНІ ТА/АБО БІОЛОГІЧНІ ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ</b> на 3029 стор. (у 13-ти частинах), у т.ч.:		
<b>Том 8 на 250 стор.</b>		
3.1	Зміст	2
3.2	Основні дані	7
3.2.S	Активний фармацевтичний інгредієнт	9
3.2.S.1	Загальна інформація	
	3.2.S.1.1. Назва	13
	3.2.S.1.2. Структура	14
	3.2.S.1.3. Загальні властивості	15
3.2.S.2	Процес виробництва АФІ:	
	3.2.S.2.1. Виробник(и)	16
	3.2.S.2.2. Опис виробничого процесу та його контролю	17
	3.2.S.2.3. Контроль матеріалів	20
	3.2.S.2.4. Контроль критичних стадій і проміжної продукції	21
	3.2.S.2.5. Валідація процесу та/або його оцінка	22
3.2.S.3	3.2.S.2.6. Розробка виробничого процесу	23
	Опис характеристик АФІ	
	3.2.S.3.1. Доказ структури та інші характеристики	24
	3.2.S.3.2. Домішки	53
<b>Том 9 на 250 стор.</b>		
3.2.S.3	3.2.S.3.2. Домішки (продовження)	2
<b>Том 10 на 250 стор.</b>		
3.2.S.3	3.2.S.3.2. Домішки	2
<b>Том 11 на 248 стор.</b>		
3.2.S.3	3.2.S.3.2. Домішки (продовження)	2
<b>Том 12 на 250 стор.</b>		
3.2.S.3	3.2.S.3.2. Домішки (продовження)	2
3.2.S.4	Контроль АФІ	
	3.2.S.4.1. Специфікація	7
	3.2.S.4.2. Аналітичні методики	12
	3.2.S.4.3. Валідація аналітичних методик	34
<b>Том 13 на 250 стор.</b>		
3.2.S.4	3.2.S.4.3. Валідація аналітичних методик (продовження)	2



1	2	3	
<b>Том 14 на 245 стор.</b>			
3.2.S.4	3.2.S.4.3. Валідація аналітичних методик <i>(продовження)</i>	2	
	3.2.S.4.4. Аналізи серій	206	
	3.2.S.4.5. Обґрунтування специфікації	213	
3.2.S.5	Стандартні зразки або препарати	215	
3.2.S.6	Система контейнер/закупорювальний засіб	233	
<b>Том 15 на 249 стор.</b>			
3.2.S.6	Система контейнер/закупорювальний засіб	2	
3.2.S.7	Стабільність:		
	3.2.S.7.1. Резюме щодо стабільності та висновки	34	
	3.2.S.7.2. Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності	35	
	3.2.S.7.3. Дані про стабільність	36	
<b>Том 16 на 248 стор.</b>			
3.2.S.7	3.2.S.7.3. Дані про стабільність	2	
<b>3.2.P</b>	<b>Готовий лікарський засіб</b>		
3.2.P.1	Опис і склад лікарського засобу	167	
3.2.P.2	Фармацевтична розробка	170	
3.2.P.2.1	Компоненти лікарського засобу		
	3.2.P.2.1.1. АФІ	184	
	3.2.P.2.1.2. Допоміжні речовини	191	
3.2.P.2.2	Лікарський засіб		
	3.2.P.2.2.1. Розробка складу	200	
	3.2.P.2.2.2. Надлишки	247	
	3.2.P.2.2.3. Фізико-хімічні та біологічні властивості	248	
<b>Том 17 на 245 стор.</b>			
3.2.P.2.3	Розробка виробничого процесу	2	
3.2.P.2.4	Система контейнер/закупорювальний засіб	27	
3.2.P.2.5	Мікробіологічні характеристики	32	
3.2.P.2.6	Сумісність	33	
3.2.P.3	Процес виробництва лікарського засобу	34	
	3.2.P.3.1. Виробник(и)	35	
	3.2.P.3.2. Склад на серію	36	
	3.2.P.3.3. Опис виробничого процесу та контролю процесу	38	
	3.2.P.3.4. Контроль критичних стадій і проміжної продукції	41	
	3.2.P.3.5. Валідація процесу та/або його оцінка	42	
3.2.P.4	Контроль допоміжних речовин	82	
	3.2.P.4.1. Специфікації	83	
	3.2.P.4.2. Аналітичні методики	115	
	3.2.P.4.3. Валідація аналітичних методик	215	
	3.2.P.4.4. Обґрунтування специфікацій	216	
<b>Том 18 на 246 стор.</b>			
3.2.P.4	3.2.P.4.5. Допоміжні речовини людського та тваринного походження	2	
	3.2.P.4.6. Нові допоміжні речовини	12	
3.2.P.5	Контроль лікарського засобу		
	3.2.P.5.1. Специфікація(ї)	14	
	3.2.P.5.2. Аналітичні методики	24	
	3.2.P.5.3. Валідація аналітичних методик	52	
<b>Том 19 на 173 стор.</b>			
3.2.P.5	3.2.P.5.3. Валідація аналітичних методик <i>(продовження)</i>	2	
	3.2.P.5.4. Аналізи серій	99	
	3.2.P.5.5. Характеристика домішок	106	
	3.2.P.5.6. Обґрунтування специфікації(й)	107	
	3.2.P.6	Стандартні зразки та препарати	109
	3.2.P.7	Система контейнер/закупорювальний засіб	117

1	2	3
<b>Том 20 на 125 стор.</b>		
3.2.P.8	Стабільність	2
	3.2.P.8.1. Резюме щодо стабільності та висновки	
	3.2.P.8.2. Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності	7
	3.2.P.8.3. Дані про стабільність	58
Додаток	Приміщення та обладнання	95
	Оцінка безпеки щодо сторонніх агентів	97
	Нові допоміжні речовини	99
	Додаткова інформація	101
3.3	Літературні джерела	109
<b>Проект методів контролю якості лікарського засобу</b> ЛАЗИН, розчин оральний, 2,5 мг/5 мл, по 148 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія		111
<b>Том 3 на 51 стор.</b>		
<b>Модуль 4. ЗВІТИ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>		
4.1	Формат і надання даних	3
4.2	Зміст: основні принципи та вимоги	4
4.2.1	Фармакологія	5
4.2.2	Фармакокінетика	6
4.2.3	Токсикологія	7
4.3	Літературні джерела	на CD (17.5 МБ) 23
<b>Модуль 5. ЗВІТИ ПРО КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b>		
5.1	Формат та надання даних	25
5.2	Зміст: основні принципи та вимоги	27
5.2	5.2.1 Звіти про біофармацевтичні дослідження	29
	5.2.2. Звіти про дослідження, які стосуються фармакокінетики, з використанням біоматеріалів людського походження	34
	5.2.3. Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини	36
	5.2.4. Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини	38
	5.2.5. Звіти про дослідження ефективності та безпеки	40
	5.2.5.1. Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо підтвердження заявлених показань для застосування	41
	5.2.5.2. Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження, звіти про аналізи даних за кількома дослідженнями і звіти про інші клінічні дослідження	42
	5.2.6. Звіти про дослідження у післяреєстраційний період	43
5.2.7. Зразки індивідуальних реєстраційних форм та індивідуальні списки пацієнтів	45	
5.3	Літературні джерела	на CD (17.3 МБ) 47