


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):	ЛІРАМ (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), таблетки ЛІРАМ (лізиноприл 20 мг/амлодипін 5 мг), таблетки ЛІРАМ (лізиноприл 10 мг/амлодипін 5 мг), таблетки				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо «ні», обґрунтувати
Відповідно до вимог Наказу МОЗ України від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції Наказу МОЗ України від 21 серпня 2020 р. № 1948), для комбінованих лікарських засобів, що містять відомі діючі речовини, які раніше використовувались в медичній практиці як окремі лікарські засоби у тих самих лікарських формах, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети, надаються результати досліджень, що засвідчать, як на стадії виробництва, так і протягом строку зберігання комбінованого лікарського засобу відсутність між складовими будь-якої взаємодії, яка може вплинути на ефективність та безпеку лікарського засобу. Відповідно до положень Керівництва ЄМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), у разі, якщо фіксована комбінація містить добре відомі діючі речовини (амлодипін та лізиноприл) зі значним досвідом застосування в медичній практиці у вигляді як вільної, так і фіксованої комбінації, та для яких не виявлено фармакокінетичних взаємодій, додаткові доклінічні дослідження не вимагаються.					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
3) фармакологія безпеки	Дослідження не проводилися				
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не проводилися				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дослідження не проводилися.				
2) всмоктування	Дослідження не проводилися				
3) розподіл	Дослідження не проводилися				
4) метаболізм	Дослідження не проводилися				
5) виведення	Дослідження не проводилися				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилися				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилися				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження не проводилися				

2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження не проводилися
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження не проводилися
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилися
імунотоксичність	Дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилися
лікарська залежність	Дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Дослідження не проводилися
токсичність домішок	Дослідження не проводилися
інше	Дослідження не проводилися
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Дослідження не проводилися
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 Михайло ПАСІЧНИК <p>(підпис)</p>

ЗВІТ про клінічне випробування

Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛІРАМ, таблетки по 10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг, 20 мг/10 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва «AstraZeneca» і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва «Pfizer» за участю здорових добровольців», код KB BHFZ B-1703
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	09.03.2020 – початок 17.03.2020 – тимчасова зупинка клінічного етапу у зв'язку з COVID -19 30.12.2020 – поновлення клінічного етапу 11.02.2021 – завершення дослідження
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Всього було рандомізовано 40 здорових добровольців. 39 суб'єктів закінчили клінічну фазу дослідження, їх дані були проаналізовані, і на основі отриманих даних були зроблені статистичні висновки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва «AstraZeneca» і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва «Pfizer» шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями, при прийомі здоровими добровольцями одноразових доз порівнювальних лікарських засобів натще, з періодом відмивання 15 діб між прийомами досліджуваних препаратів.
12. Основні критерії включення	В KB були включені здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 50 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² . Досліджувані були рандомізовані в дослідження після проходження процедури скринінгу та оцінки відповідно до критеріїв включення/невключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестований лікарський препарат (Т): «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва «ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води.

	Сила дії: 1 таблетка містить лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтні лікарські препарати (R): «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва «AstraZeneca». Виробник: AstraZeneca UK Limited. Власник реєстраційного посвідчення: AstraZeneca Österreich GmbH. «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва «Pfizer». Виробник: R-Pharm Germany GmbH. Власник реєстраційного посвідчення: Pfizer Limited. Спосіб застосування: перорально, таблетки проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води. Сила дії: 1 таблетка містить: лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Оцінка біоеквівалентності</u> Для оцінки біоеквівалентності використовувався метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відносини середніх значень аналізованих ФК-параметрів (C_{max} , AUC_{0-t}) для тестованого та референтних препаратів. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень AUC_{0-t} та C_{max} знаходиться у межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість при одноразовому прийомі оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (скарги добровольців, результати фізикального та лабораторно-інструментального обстеження – ЕКГ, вітальні дані, гематологічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі).
18. Статистичні методи	Побудова профілів залежності концентрації лізиноприлу і амлодипіну від часу для кожного здорового добровольця і препарату в початкових та логарифмічно перетворених одиницях. Обчислення вторинних ФК-параметрів (площі під кривими, константи елімінації, періоду напіввиведення). Оцінка показників описової статистики для оцінюваних ФК-параметрів (середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації). Дисперсійний аналіз (ДА) ФК-параметрів, заснований на змішаній моделі. Оцінка відмінностей між двома препаратами і побудова 90 % довірчих інтервалів Статистична обробка ФК-даних виконувалась позамоделним методом з використанням спеціалізованої програми WinNonLin (Certara L.P., США) або іншої, аналогічної по можливостям, та програми Excel (Microsoft Corp., США).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 50 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений за даними 39 суб'єктів. <u>Результати оцінки ефективності (біоеквівалентності) по лізиноприлу</u> Після прийому тестованого препарату «Лірам» і референтних препаратів «Acemin» і «Norvasc» середні арифметичні значення C_{max} лізиноприлу в плазмі крові добровольців склали відповідно 85.36 нг/мл і 87.98 нг/мл; середні арифметичні значення площ під фармакокінетичними кривими від нуля до останньої точки відбору крові (AUC_{0-t}) склали 1155.27 год*нг/мл та 1230.17 год*нг/мл.

	<p>Значення всіх додаткових констант фармакокінетики для тестованого препарату і референтних препаратів мають близькі значення, складаючи відповідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - середні арифметичні значення площі під фармакокінетичними кривими від нуля до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$): - 1201.51 год*нг/мл та 1279.42 год*нг/мл; - медіани часу (та діапазон) досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}): - 6.000 год. (5.000 год.– 8.000 год.) і 6.000 год. (4.000 год.– 8.500 год.); - середні арифметичні значення константи елімінації (K_{el}): 0.099130 год⁻¹ та 0.101066 год⁻¹ відповідно; - середні арифметичні значення термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2}$): 7.112 год. і 6.970 год., відповідно. <p>Коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіації для AUC_{0-t} і C_{max} склали 20.74% і 20.34%, відповідно, що свідчить про низьку внутрішньосуб'єктну варіацію основних показників фармакокінетики лізиноприлу в даному дослідженні.</p> <p>Для лізиноприлу 90% довірчий інтервал для відношення середньгеометричних значень ФК-параметрів склав:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-t} тестованого препарату до референтного мав межі 87.45% – 102.31%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%. • C_{max} тестованого препарату до референтного мав межі 90.83% – 105.95%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%; <p>Середні значення додаткових ФК-параметрів лізиноприлу для тестованого і референтних препаратів також мають близькі значення.</p> <p>Грунтуючись на результатах аналізу AUC_{0-t} і C_{max} лізиноприлу можна зробити висновок, що препарат «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» біоеквівалентний препаратам «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва AstraZeneca і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва Pfizer по аналізу лізиноприлу.</p>
	<p><u>Результати оцінки ефективності (біоеквівалентності) по амлодипіну</u></p> <p>Після прийому тестованого препарату «Лірам» і референтних препаратів «Acemin» і «Norvasc» середні арифметичні значення C_{max} амлодипіну в плазмі крові добровольців склали відповідно 4.105 нг/мл і 3.991 нг/мл; середні арифметичні значення площі під фармакокінетичними кривими від нуля до останньої точки відбору крові (AUC_{0-t}) склали 142.055 год*нг/мл та 137.827 год*нг/мл.</p> <p>Значення всіх додаткових констант фармакокінетики для тестованого препарату і референтних препаратів мають близькі значення, складаючи відповідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - медіани часу (та діапазон) досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}): 6.00 год. (3.00 год.– 10.00 год.) і 6.00 год. (3.00 год.– 12.00 год.); - середні арифметичні значення константи елімінації (K_{el}): 0.0172852 год⁻¹ та 0.0165324 год⁻¹ відповідно; - середні арифметичні значення термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2}$): 42.754 год. і 47.894 год., відповідно. <p>Коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіації для AUC_{0-t} і C_{max} склали 7.33% і 8.76%, відповідно, що свідчать про низьку</p>

	<p>внутрішньосуб'єкту варіацію основних показників фармакокінетики амлодипіну в даному дослідженні.</p> <p>Для амлодипіну 90% довірчий інтервал для відношення середньгеометричних значень ФК-параметрів склав:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-t} тестованого препарату до референтного мав межі 100.92% – 106.73%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%. <p>C_{max} тестованого препарату до референтного мав межі 99.26% – 106.12%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%;</p> <p>Середні значення додаткових ФК-параметрів амлодипіну для тестованого і референтних препаратів також мають близькі значення.</p> <p>Грунтуючись на результатах аналізу AUC_{0-t} і C_{max} амлодипіну можна зробити висновок, що препарат «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» біоеквівалентний препаратам «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва AstraZeneca і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва Pfizer по аналізу амлодипін.</p>
21. Результати безпеки	<p>В даному дослідженні зареєстровані 5 випадків ПР/ПЯ у 4 добровольців, з яких 3 випадки ПР і 2 випадки ПЯ. Випадки ПР класифіковані як передбачені, несерйозні, легкого ступеню тяжкості, не потребували застосування медикаментозної терапії. Випадки ПЯ не підлягали класифікації за зв'язком з ДЛЗ, розрішення даних випадків ПЯ – одужання без залишкових явищ. Аналіз результатів обстеження 40 здорових добровольців, що прийняли препарат дослідження, свідчить про порівняльну переносимість одноразового застосування натще, лікарських засобів «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва «AstraZeneca» і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва «Pfizer».</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Грунтуючись на результатах аналізу основних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t}, і додаткового параметра $AUC_{0-\infty}$, можна зробити висновок, що препарат «Лірам», таблетки (лізиноприл 20 мг/амлодипін 10 мг), виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» біоеквівалентний препаратам «Acemin», таблетки (лізиноприл 20 мг), виробництва «AstraZeneca» і «Norvasc», таблетки (амлодипін 10 мг), виробництва «Pfizer» по аналітам лізиноприл, амлодипін</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Михайло ПАСІЧНИК