

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>ЕЗЕТРЕКС</b> ezetimibe таблетки по 10 мг
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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	–
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	— (генеричний лікарський засіб)

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*Sail*

(підпис)

Сайлен Раджendra 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>ЕЗЕТРЕКС</b> ezetimibe таблетки по 10 мг
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    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	An open-label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single oral dose, two-way crossover bioequivalence study of Ezetimibe tablets 10mg of Hetero Labs Limited, India with Zetia® (ezetimibe) tablets 10 mg of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of MERCK &CO., INC. Whitehouse Station, NJ 08889, USA in Normal, Healthy, Adult Human Subjects Under Fed Condition.  Project No.: BE/17/162
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності (фаза I)
7. Період проведення клінічного випробування	клінічна фаза: 09.05.2017 – 25.05.2017 біоаналіз: 18.07.2017 – 10.08.2017 фармакокінетика і статистика: 07.09.2017 – 14.09.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 72 фактична: 36 (період I), 36 (тест) і 35 (референт) (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження – оцінити, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату. Вторинна мета – оцінка профілю безпеки та переносимості досліджуваного та референтного препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дане дослідження було розроблено як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, з одноразовим пероральним введенням, двостороннім перехресним дизайном, в умовах під час прийому їжі.

12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (обидві межі включено), що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50 та 24,99 кг/м <sup>2</sup> (обидві межі включено), і вважаються здоровими на основі фізичного обстеження перед дослідженнями та клінічних лабораторних тестів, проведених за 21 день до першого прийому.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Езетиміб, таблетки по 10 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Zetia® (ezetimibe) таблетки по 10 мг; перорально
15. Супутня терапія	Зареєстровані суб'єкти дотримувались обмежень щодо лікарських засобів (включаючи рослинні препарати та вітамінні добавки) або безрецептурних препаратів перед дозуванням у період I та протягом періоду дослідження. Суб'єктам №№ 72, 09, 31 і 59 було призначено супутнє лікування в рамках управління побічними реакціями.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Проведення моніторингу безпеки, включаючи побічні реакції, серйозні побічні реакції, інтеркурентні захворювання (відповідні супутні препарати) та лабораторні оцінки проводились протягом усього курсу дослідження. Побічні реакції оцінювали на основі частоти, ступеня тяжкості, специфічності системи та причинності.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили на ФК параметрах за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу – SAS® (SAS Institute Inc., USA) версії 9.4. Відповідно до двох методів однобічного випробування на біоеквівалентність Шуйермана, ANOVA проводили за ln-перетвореними первинними ФК параметрами – C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-t</sub> та AUC <sub>0-inf</sub> для езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + езетимібу глюкуронід).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дослідження завершили 68 нормальних, здорових, дорослих суб'єктів азіатської раси.
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Всього було зареєстровано вісім (08) побічних реакцій протягом I періоду, II періоду та оцінки безпеки після дослідження. Повідомлялося про три побічні реакції протягом періоду I. У суб'єкта № 72 з'явилось висипання на тулубі та обох стегнах із сверблячкою та печінням, що мали помірний характер і вважалося таким, що, ймовірно, пов'язане з прийомом досліджуваного препарату. Про одну побічну реакцію повідомлялося протягом II періоду. Суб'єкт №9 мав лихоманку, яка мала помірний характер і вважалася такою, що не стосується досліджуваного препарату. Під час оцінки безпеки після дослідження було зафіксовано чотири побічні події. Клінічний лабораторний звіт суб'єкта № 19 показав зниження гемоглобіну порівняно з базовим значенням, яке було легким за своєю суттю і вважалося таким, що не пов'язане з досліджуваним

	<p>препаратом. Клінічний лабораторний звіт суб'єктів №31 і 59 показав зниження гемоглобіну порівняно з базовим значенням, яке було помірним за своєю суттю та вважалося таким, що не пов'язане з досліджуваним препаратом. Клінічний лабораторний звіт суб'єкта № 40 показав підвищення рівня SGOT / AST у сироватці порівняно з базовим значенням, яке було легким за своєю суттю і вважалося можливо пов'язаним з досліджуваним препаратом.</p> <p>У цьому дослідженні не було повідомлено про тяжкі побічні реакції (SAE). Таким чином, у цьому дослідженні досліджуваний препарат і референтний препарат були безпечними та добре переносилися суб'єктами в умовах під час прийому їжі.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчі інтервали співвідношення (тест/референт) середніх геометричних найменших квадратів на основі ln-перетворених ФК параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> були розраховані в межах критеріїв біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + езетимібу глюкуронід). Таким чином, досліджуваний лікарський засіб – Езетиміб, таблетки по 10 мг, Hetero Labs Limited, Індія, було виявлено біоеквівалентним з препаратом порівняння – Zetia® (ezetimibe) таблетки по 10 мг, Merck Sharp &amp; Dohme Corp., a subsidiary of MERCK &amp; CO., INC. Whitehouse Station, NJ 08889, USA, у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах під час прийому їжі.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Сатеш Раджendra Прасад  
(І. П. 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>ЕЗЕТРЕКС</b> ezetimibe таблетки по 10 мг
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    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	An open-label, balanced, randomized, two-treatment, two- sequence, two-period, single oral dose, two-way crossover bioequivalence study of Ezetimibe tablets 10mg of Hetero Labs Limited, India with Zetia® (ezetimibe) tablets 10 mg of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of MERCK &CO., INC. Whitehouse Station, NJ 08889, USA in Normal, Healthy, Adult Human Subjects Under Fasting Condition.  Project No.: BE/17/161
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності (фаза I)
7. Період проведення клінічного випробування	клінічна фаза: 05.05.2017 – 21.05.2017 біоаналіз: 11.07.2017 – 26.07.2017 фармакокінетика і статистика: 29.07.2017 – 03.08.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 72 фактична: 36 (період I), 36 (тест) і 35 (референт) (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження – оцінити, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату. Вторинна мета – оцінка профілю безпеки та переносимості досліджуваного та референтного препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дане дослідження було розроблено як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, з одноразовим пероральним введенням, двостороннім перехресним дизайном, в умовах натще.

12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (обидві межі включено), що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50 та 24,99 кг/м <sup>2</sup> (обидві межі включено), і вважаються здоровими на основі фізичного обстеження перед дослідженнями та клінічних лабораторних тестів, проведених за 21 день до першого прийому.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Езетиміб, таблетки по 10 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Zetia® (ezetimibe) таблетки по 10 мг; перорально
15. Супутня терапія	Зареєстровані суб'єкти дотримувались обмежень щодо лікарських засобів (включаючи рослинні препарати та вітамінні добавки) або безрецептурних препаратів перед дозуванням у період I та протягом періоду дослідження. Суб'єктам № 06 та 70 було призначено супутнє лікування в рамках управління побічними реакціями, тобто запаморочення та зменшення рівня гемоглобіну відповідно.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Проведення моніторингу безпеки, включаючи побічні реакції, серйозні побічні реакції, інтеркурентні захворювання (відповідні супутні препарати) та лабораторні оцінки проводились протягом усього курсу дослідження. Побічні реакції оцінювали на основі частоти, ступеня тяжкості, специфічності системи та причинності.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили на ФК параметрах за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу – SAS® (SAS Institute Inc., USA) версії 9.4. Відповідно до двох методів однобічного випробування на біоеквівалентність Шуйермана, ANOVA проводили за ln-перетвореними первинними ФК параметрами – C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-t</sub> та AUC <sub>0-inf</sub> для езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + езетимібу глюкуронід).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дослідження завершив 71 нормальний, здоровий, дорослий суб'єкт азійської раси.
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Всього було зареєстровано три побічні реакції протягом I та II періоду. Повідомлялося про одну побічну реакцію протягом I періоду. Суб'єкт № 6 мав запаморочення, яке було легкого характеру і вважалося таким, що, ймовірно, пов'язане з прийомом досліджуваного препарату. Під час оцінки безпеки після дослідження було зареєстровано три побічні реакції. Клінічний лабораторний звіт суб'єкта №1 показав збільшення рівня SGOT/AST у сироватці та підвищення рівня сироваткового SGPT/ALT порівняно з базовим значенням, яке було м'яким за своєю суттю і вважалося можливо пов'язаним з досліджуваним препаратом. Клінічний лабораторний звіт суб'єкта № 70 показав зниження гемоглобіну порівняно з базовим значенням, яке було помірним за своєю суттю і вважалося таким, що не

	пов'язане з досліджуваним препаратом. У цьому дослідженні не було повідомлено про тяжкі побічні реакції (SAE). Таким чином, у цьому дослідженні досліджуваний препарат і референтний препарат були безпечними та добре переносилися суб'єктами в умовах натще.
22. Висновок (заклучення)	90% довірчі інтервали співвідношення (тест/референт) середніх геометричних найменших квадратів на основі ln-перетворених ФК параметрів $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-inf}$ були розраховані в межах критеріїв біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + езетимібу глюкуронід). Таким чином, досліджуваний лікарський засіб – Езетиміб, таблетки по 10 мг, Hetero Labs Limited, Індія, було виявлено біоеквівалентним з препаратом порівняння – Zetia® (ezetimibe) таблетки по 10 мг, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of MERCK & CO., INC. Whitehouse Station, NJ 08889, USA, у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*Sant*

(підпис)

Сантеш Раджендра Прасад

(П. І. Б.)

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