

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):	<i>Атомоксин®</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <i>Зазначений лікарський засіб відноситься до генеричних препаратів, дослідження із доведеною еквівалентністю до референтного препарату.</i>
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland


V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
office\_ua@acino.swiss  
www.acino.ua

IBAN at Credit Agricole Bank in Kyiv  
UA053 0061 4000 0026 0065 0033 5909  
MFI 300614

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовується

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
(підпис)  
Сороколтова А. Б.  
(П. І. Б.)



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)	Атомоксин®
2. Заявник	ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
3. Виробник	ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕСНЛ С.А., Греція (виробництво, пакування, контроль якості та випуск серії лікарського засобу); ФАРМАТЕН С.А., Греція (пакування, контроль якості та випуск серії лікарського засобу)

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland

V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
[office\\_ua@acino.swiss](mailto:office_ua@acino.swiss)  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)

4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Звіт з клінічного дослідження Проект №: 14-VIN-242  Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохпослідовне, двоперіодне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності Атомоксетину, капсул твердих по 60 мг, Фарматен С.А., Греція та Стратери, капсул твердих, що містять Атомоксетину 60 мг, Ілай Ліллі на здорових добровольцях натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: з 15 грудня 2014 по 19 грудня 2014 Період II: з 28 грудня 2014 по 01 січня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 72 Фактична: 66
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Атомоксетин/ Атомоксин®, капсули тверді по 60 мг, виробництва ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕТІОНЛ С.А., Греція та референтного препарату Стратера,

	<p>капсули тверді по 60 мг, виробництва Ілай Ліллі при прийомі здоровими дорослими суб'єктами натще.</p> <p>Вторинні цілі клінічного випробування: моніторинг безпеки та переносимості препарату.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохпослідовне, двоперіодне, однодозове, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (включно) та з індексом маси тіла між 18.50-30.00 кг/м <sup>2</sup> .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Атомоксетин, капсули тверді по 60 мг</p> <p>Спосіб застосування: 1 капсула по 60 мг</p> <p>Шлях введення: перорально, в положенні сидячи, натще, запиваючи 240 мл води питної</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Стратера, капсули тверді по 60 мг</p> <p>Спосіб застосування: 1 капсула по 60 мг</p> <p>Шлях введення: перорально, в положенні сидячи, натще, запиваючи 240 мл води питної</p>

15. Супутня терапія

Суб'єкти, які приймали супутню терапію

Суб'єкт №	Препарати супутньої терапії
15	<p>Mahacef CV-200, tablets (Цефіксим 200 мг, Калію клавуланат 125 мг) перорально двічі на добу протягом 7 днів 26 грудня 2014</p> <p>Akilos-P, tablets (Ацеклофенак 100 мг, Парацетамол 500 мг) перорально двічі на добу протягом 7 днів 26 грудня 2014</p> <p>Neurokind G, tablets (Габапентин 100 мг, Метилкобаламін 750 мг) перорально один раз на добу протягом 10 днів 26 грудня 2014</p> <p>Voltovol, tablets (Валацикловір 1г) перорально тричі на добу протягом 7 днів 26 грудня 2014</p> <p>Fudic, cream (Фузидова кислота 20 мг, Сорбат калію 2,7 мг) місцево двічі на добу двічі на добу протягом 10 днів 26 грудня 2014</p>
53	Volini gel (Диклофенак діетиламін 1,16% м/м., Ляна олія ВР 3% м/м, метилсаліцилат ІР 10% м/м, ментол ІР 5% м/м) місцево одноразово лише 29 грудня 2014.



16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату Атомoksetин, капсули тверді по 60 мг та референтного препарату Стратера, капсули тверді по 60 мг</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними якщо 90 % довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених фармакокінетичних величин AUC0-t і Cmax для досліджуваного препарату та референтного лікарського засобу знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки була заснована на результатах реєстрації побічних реакцій. Оцінку проводили за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників (гематологічні та біохімічні параметри (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін, сечовина).</p>										
18. Статистичні методи	<p>Для оцінки біоеквівалентності Ln-перетворені фармакокінетичні параметри Cmax та AUC0-t піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA).</p> <p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводився за допомогою процедури SAS® (SAS Institute Inc., США) версії 9.2.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1" data-bbox="654 1002 1955 1331"> <thead> <tr> <th data-bbox="654 1002 1370 1114">Параметри</th> <th data-bbox="1370 1002 1955 1114">Значення для 72 суб'єктів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="654 1114 1370 1166">Раса</td> <td data-bbox="1370 1114 1955 1166">Азійська</td> </tr> <tr> <td data-bbox="654 1166 1370 1219">Стать</td> <td data-bbox="1370 1166 1955 1219">Чоловіча</td> </tr> <tr> <td data-bbox="654 1219 1370 1272">Вік (років)</td> <td data-bbox="1370 1219 1955 1272">Від 18 до 44</td> </tr> <tr> <td data-bbox="654 1272 1370 1331">Вага (кг)</td> <td data-bbox="1370 1272 1955 1331">Від 51,30 см до 98,0 см</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Значення для 72 суб'єктів	Раса	Азійська	Стать	Чоловіча	Вік (років)	Від 18 до 44	Вага (кг)	Від 51,30 см до 98,0 см
Параметри	Значення для 72 суб'єктів										
Раса	Азійська										
Стать	Чоловіча										
Вік (років)	Від 18 до 44										
Вага (кг)	Від 51,30 см до 98,0 см										



	Зріст (см)	Від 155 см до 184 см	
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Від 18,80 до 29,58	
20. Результати ефективності	Фармакокінетичний і статистичний аналіз був проведений для 66 суб'єктів.		
	Фармакокінетичні параметри Атомоксетину представлені в наступній таблиці		
	<b>Фармакокінетичні параметри (одиниці)</b>	<b>Арифметичні значення (± SD)</b>	
		<b>Досліджуваний продукт</b>	<b>Референтний продукт</b>
	AUC <sub>(0-t)</sub> (нг·г/мл) <sup>1</sup>	3969,724 ± 4588,6347 (115,59 %)	3814,699 ± 4124,4661 (108,12)
	AUC <sub>(0-∞)</sub> (нг·г/мл) <sup>2</sup>	4145,679 ± 5060,2680 (122,06 %)	4011,849 ± 4678,3240 (116,61 %)
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	499,208 ± 164,5248 (32,96 %)	473,034 ± 153,2191 (32,39 %)
	T <sub>max</sub> (г) <sup>3</sup>	499,208 ± 164,5248	1,000 (0,50 – 8,00)
	Kel (г <sup>-1</sup> )	1,000 (0,50 – 8,00) (33,51 %)	0,1854 ± 0,06163 (33,23 %)
t <sub>1/2</sub> (г)	4,697 ± 3,7236 (79,28 %)	4,815 ± 4,3075 (89,45 %)	

AUC <sub>0-t</sub> / AUC <sub>0-inf</sub>	0,973 ± 0,0189 (1,94 %)	0,972 ± 0,0252 (2,59 %)
AUC_% Extrao_obs	2,697 ± 1,8853 (69,90 %)	2,759 ± 2,5151 (91,17 %)

<sup>1</sup> AUC(0-72h) можна зазначити замість AUC(0-t) в досліджуваному періоді 72 години та де концентрація за 72 години є кількісною. Лише для лікарських засобів негайного вивільнення.

<sup>2</sup> AUC(0-∞) можна не зазначити, якщо AUC(0-72h) зазначено замість AUC(0-t).

<sup>3</sup> Середнє значення (Мін., Макс.)

<sup>4</sup> Арифметичне значення (±SD) можуть бути замінені на Геометричні значення (±CV %)

<b>Фармакокінетичні параметри</b>	<b>Досліджуваний продукт (Т)</b>	<b>Референтний продукт (R)</b>	<b>T/R, %</b>	<b>Довірчий інтервал</b>	<b>CV, %</b>
C <sub>max</sub> (нг/мл)	471,481	448,484	105,13	98,96 % - 111,69 %	21,08
AUC <sub>0-t</sub> (нг·г/мл)	2957,58	2916,287	101,41	98,57 % - 104,34 %	9,80

	AUC <sub>0-inf</sub> (нг·г/мл)	3039,925	3000,048	101,33	98,53 % - 104,21 %	9,66
<p>З наведеної таблиці видно, що довірчий інтервал для середнього геометричного співвідношення (T/R) знаходиться в межах прийнятності від 80,00% до 125,00% для всіх первинних фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub>, необхідних для того, щоб зробити висновок, що досліджуваний препарат біоеквівалентний до референтного.</p>						
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення дослідження загалом було виявлено 10 побічних реакцій у дев'яти з 72 суб'єктів (12,5% суб'єктів). Частота побічних реакцій була подібною для суб'єктів, які приймали досліджуваний лікарський засіб (6,94%), у порівнянні з тими, які приймали референтний лікарський засіб (7,46%). Побічні реакції, які пов'язані з прийомом лікарського засобу, також мали подібну частоту у суб'єктів, які приймали досліджуваний лікарський засіб (6,94%) у порівнянні з тими, які приймали референтний лікарський засіб (5,97%). Усі побічні реакції були визначені, як незначні (08/10, 80%) та реакції середньої важкості (01/10, 10%). Найбільш поширеними побічними реакціями були: блювання та короткий PR інтервал, які спостерігались у 2-х добровольців в кожному з випадків (20% від загальної кількості побічних реакцій). Усі побічні реакції не призвели до будь-яких наслідків. Під час дослідження не було виявлено серйозних побічних реакцій. Під час дослідження не було зафіксовано летальних випадків чи серйозних побічних реакцій для жодного з суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні. Була проведена оцінка безпеки після завершення дослідження (гематологічні та біохімічні параметри (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін, сечовина) були визначені наприкінці дослідження (після забору останнього зразку крові)).</p>					



	Жодних клінічно значущих відмінностей не було виявлено між досліджуваним лікарським засобом та референтним лікарським засобом як щодо загального самопочуття пацієнтів та і за результатами огляду лікарем.
22. Висновок (заключення)	90% довірчий інтервал для логарифмічно перетворених фармакокінетичних величин $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ для співвідношення досліджуваного лікарського засобу та референтного знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00% Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний продукт Атомoksetин, капсули тверді по 60 мг та референтний продукт Стратера, капсули тверді по 60 мг є біоеквівалентним за швидкістю та ступеня абсорбції.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)  
Сороколєтова А. Б.  
(П. І. Б.)