

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):	НЕФОБОЛ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб НЕФОБОЛ, таблетки, вкриті оболонкою, по 30 мг №30 являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.
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: in vitro	—
in vivo (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	—

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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

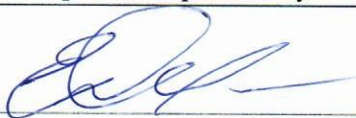
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕФОБОЛ
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб НЕФОБОЛ, таблетки, вкриті оболонкою, по 30 мг №30, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Асупан (нефопаму гідрохлорид) 30 мг виробництва компанії Meda Pharmaceuticals Ltd. Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishop's Stortford, CM22 6PU, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями лікарського засобу, в якому порівнювали таблетки нефопаму гідрохлориду 30 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt. Ltd. для компанії Prosfora Technologies Pvt. Ltd. з таблетками Асупан (нефопаму гідрохлорид) 30 мг виробництва компанії Meda Pharmaceuticals Ltd. Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishop's Stortford, CM22 6PU, Велика Британія, у здорових дорослих за умов прийому натще. Дослідження No: 786-18
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 04.09.2018 – 11.09.2018

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування одноразової дози таблеток нефопаму гідрохлориду, 30 мг, виробництва Celogen Generics Pvt. Ltd. для Prosfora Technologies Pvt. Ltd. з таблетками Асупан (нефопаму гідрохлорид), 30 мг, компанії Meda Pharmaceuticals Ltd. Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishop's Stortford, CM22 6PU, Сполучене Королівство, за умов прийому натще здоровими дорослими суб'єктами у ході рандомізованого перехресного дослідження. Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози таблеток нефопаму гідрохлориду, 30 мг, при пероральному застосуванні здоровим дорослим суб'єктам натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями за умов прийому натще здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальну ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ДЕНЕБОЛ ФОРТЕ , таблетки, вкриті оболонкою, по 30 мг Спосіб застосування – пероральний . Вміст діючої речовини – 100.8%
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Асупан (Neforam Hydrochloride) 30 mg Tablets Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – 101.8%
15. Супутня терапія	Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та

	отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження. Шість учасників отримували супутні лікарські засоби під час моніторингу побічних реакцій (ПР) і всі ці ЛЗ не мали лікарських взаємодій та жодного прямого впливу на результати дослідження. Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.							
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} нефопаму гідрохлориду, отриманих після прийому одноразової дози натще. Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.							
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.							
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® 9.3. Аналіз включає дані суб'єктів дослідження, які пройшли обидва періоди дослідження. Підсумкові статистичні дані, ANOVA, аналіз співвідношення, аналіз потужності, коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності, два односторонні тести та 90% довірчий інтервал, розраховані для перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) C_{max} і AUC_{0-t} для нефопаму. Загалом обидва періоди дослідження пройшли 36 суб'єктів, дані яких були включені для остаточного фармакокінетичного та статистичного аналізу.							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 36 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 28,9 років, 167,97 см, 67,234 кг та 23,794 кг/м ² , відповідно.							
20. Результати ефективності	Параметр (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів	Відношення (%) (Т* до R**)	Межі довірчого інтервалу 90%	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (Т* до R**) (%)
		Т*	R**	Т* R**				
	Ln (C_{max}) (нг/мл)	3.420 3	3.408 0	30.578 30.204	101.2 4 95.93	106.8 4	13.58	100

	Ln (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	5.423 7	5.400 1	226.71 0 221.43 6	102.3 8 98.90	105.9 8	8.69	100
	* Досліджуваний лікарський засіб ** Референтний лікарський засіб							
21. Результати безпеки	<p>Усі 36 учасників були включені в дослідження оцінки безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та наприкінці дослідження шляхом проведення медичного огляду, запису життєво важливих показників організму та опитування про самопочуття та лабораторні аналізи й ЕКГ (лише для скринінгу). Під час дослідження загалом було зареєстровано дві побічні реакції, одна на досліджуваний ЛЗ, а інша – на референтний ЛЗ.</p> <p>Суб'єкт дослідження № 05 мав побічну реакцію у вигляді запаморочення о 09:50 11 вересня 2018 р. після введення дози в періоді-II дослідження, а суб'єкт дослідження № 09 мав побічну реакцію у вигляді запаморочення о 09:38 11 вересня 2018 р. після прийому ЛЗ в періоді-II дослідження.</p> <p>Під час оцінки безпеки після проведення дослідження лабораторні параметри (гематологія та біохімія крові), що аналізувались, були в прийнятних межах та виявилися клінічно незначущими для всіх суб'єктів дослідження, крім суб'єктів № 03, 33 і 36.</p> <p>У суб'єктів дослідження № 03, 33 і 36 кількість еозинофілів була вищою, тобто на 10,0 %, 9,4 % і 12,2 % відповідно більшою.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій.</p> <p>Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю, отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.</p>							
22. Висновок (заключення)	<p>90 % довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} і AUC_{0-t}, були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для нефопаму.</p> <p>На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки нефопаму гідрохлориду, 30 мг, виробництва Celogen Generics Pvt. Ltd. для Prosfora Technologies Pvt. Ltd. у порівнянні з таблетками Acupan (Nefopam Hydrochloride) 30 мг Meda Pharmaceuticals Ltd. Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishop's Stortford, CM22 6PU, Сполучене Королівство.] є біоеквівалентними у 36 здорових дорослих суб'єктів дослідження за умов прийому натще.</p>							

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(П. І. Б.)