

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Диметилфумарат-Фармак, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг або по 240 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Tecfidera® капсули гастрорезистентні тверді 240 мг (Biogen Idec Ltd.)</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 (чинна редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	

7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
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:	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились

7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

Заресурс А.В.
(підпис)

(П. І. Б.)

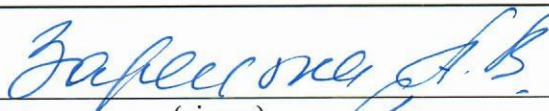
ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Диметилфумарат-Фармак, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг або по 240 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., Туреччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб <input checked="" type="checkbox"/> однокомпонентний <input type="checkbox"/> багатокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, трьох-періодне, з трьома послідовностями, відкрите, напів-реплікативне перехресне дослідження біоеквівалентності разової дози диметилфумарату 240 мг, гастрорезистентні тверді капсули, (Sanovel İlaç San. ve Tic. A. Ş., Стамбул/Туреччина) порівняно з Tecfidera® 240 мг гастрорезистентні тверді капсули (власних реєстраційного посвідчення: Biogen Idec Ltd Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Vereinigteskönigreich) у здорових суб'єктів після прийому їжі. Номер дослідження: DIFU1717/PRO-00
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 19.04.2017 по 06.05.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваної пероральної форми Диметилфумарату 240 мг порівняно з референтним препаратом Tecfidera® 240 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване трьох-періодне, з трьома послідовностями, напів-реплікативне перехресне дослідження біоеквівалентності разової дози з періодом

	відмивання 7 днів за участі 36 здорових добровольців після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці. 2. Етнічна група: араби та середземноморці. 3. Раса: змішана (люди з білою та чорною шкірою). 4. Вік 18-50 років. 5. Індекс маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м² включно (мінімальна вага – 50 кг). 6. Суб'єкт доступний протягом усього періоду дослідження та дав письмову інформовану згоду. 7. Нормальний фізикальний огляд. 8. Нормальна серцево-судинна та шлунково-кишкова система. 9. Гематологічне дослідження у межах норми під час скринінгу. 10. Життєво важливі показники в межах норми. 11. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми, або оцінені лікарем як клінічно незначущі. 12. Нормальні показники функції нирок і печінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг</p> <p>Перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Tecfidera[®], капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг</p> <p>Перорально</p>
15. Супутня терапія	Будь-яка супутня терапія заборонена за 14 днів до кожного введення досліджуваного препарату, а також протягом кожного періоду дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри: C_{max}, $AUC_{0 \rightarrow last}$, $AUC_{0 \rightarrow inf}$, K_e, T_{max}, $t_{1/2}$, залишкова площа (%)</p> <p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на статистичній оцінці C_{max} та $AUC_{0 \rightarrow last}$.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторне обстеження, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ, показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	<p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на 90% довірчих інтервалах для співвідношення геометричних середніх для параметрів, що розглядалися.</p> <p>Співвідношення C_{max}: виконано масштабовану середню біоеквівалентність. Межі біоеквівалентності будуть визначені та розширені відповідно до дисперсії σ^2 в межах мінливості суб'єкта для порівняння для монометилфумарату (ММФ). На основі C_{max} $CVR\%=38,29\%$ розраховані межі прийнятності довірчого інтервалу становлять 75,49% - 132,47%.</p>

	<p>Співвідношення $AUC_{0 \rightarrow last}$: 90% довірчий інтервал для цього показника має знаходитись у прийнятному діапазоні 80,00% - 125,00% на основі монометилфумарату (MMF).</p> <p>Для всіх необхідних фармакокінетичних параметрів, було надано зведені статистичні дані, включаючи середнє значення, стандартне відхилення, медіану, мінімум і максимум. Дані були опрацьовані за допомогою методу ANOVA з використанням стандартних тестових факторів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	36 здорових добровольців чоловічої статі віком від 18 до 50 років.
20. Результати ефективності	<p>Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг (Sanovel Ilac Sanayi ve Ticaret A.S., Туреччина) до препарату порівняння Tecfidera®, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг (Biogen Idec Ltd.) показали, що після прийому разової дози після прийому їжі досліджуваного і референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{0 \rightarrow Last}$ склали 92.49-105.49%, C_{max} – 78.33-108.95%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для $AUC_{0 \rightarrow Last}$ та 75.49% - 132.47% для C_{max} (базуючись на $CVR\%=38.29\%$).</p>
21. Результати безпеки	<p>Були виявлені такі побічні реакції: спазми в шлунку, головний біль, висипання на шкірі, припливи жару, запаморочення, біль у животі та почервоніння.</p> <p>Серйозних небажаних явищ не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC_{0 \rightarrow last}$, отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг (Sanovel Ilac Sanayi ve Ticaret A.S., Туреччина) та референтний Tecfidera®, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг (Biogen Idec Ltd.) є біоеквівалентними при застосування разової дози після прийому їжі.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)

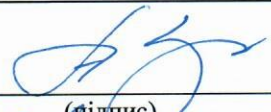
ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Диметилфумарат-Фармак, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг або по 240 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., Туреччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб <input checked="" type="checkbox"/> однокомпонентний <input type="checkbox"/> багатокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, двохперіодне, з двома послідовностями, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності Диметилфумарат, капсули, що містять мінітаблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, 240 мг (Sanovel İlaç San. ve Tic. A. Ş., Стамбул/Туреччина) порівняно з Tecfidera®, гастрорезистентні тверді капсули, 240 мг (власник реєстраційного посвідчення: Biogen Idec Ltd Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Vereinigtes Königreich) за участі здорових добровольців натщесерце. Номер дослідження: DIFU5117
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.10.2017 по 04.11.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваної пероральної форми Диметилфумарату, капсули, що містять мінітаблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, 240 мг, порівняно з Tecfidera®, гастрорезистентні тверді капсули, 240 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двохперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження

	біоеквівалентності разової дози з періодом відмивання 7 днів за участі 60 здорових добровольців натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці. Якщо суб'єкти жіночої статі, вони повинні дотримуватись утримання від сексу, або використовувати прийнятну з медичної точки зору форму контрацепції (наприклад, внутрішньоматкову спіраль або подвійний бар'єрний метод). В цілях цього дослідження, всі жінки вважаються такими, що мають дітородний потенціал, за винятком випадків, коли вони є постменопаузальними, біологічно стерилізованими, або хірургічно стерилізованими (наприклад, гістеректомія, двостороння оваріектомія, або перев'язка маткових труб) більше одного року. 2. Вік 18-50 років. 3. Індекс маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м² включно (мінімальна вага – 50 кг). 4. Суб'єкт доступний протягом усього періоду дослідження та дав письмову інформовану згоду. 5. Нормальний фізикальний огляд. 6. Нормальна серцево-судинна та шлунково-кишкова система. 7. Гематологічне дослідження у межах норми під час скринінгу. 8. Нормальні показники функції нирок і печінки. 9. Життєво важливі показники в межах норми. 10. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми, або оцінені лікарем як клінічно незначущі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Диметилфумарат, капсули, що містять мінітаблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, по 240 мг</p> <p>Перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Tecfidera®, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг</p> <p>Перорально</p>
15. Супутня терапія	Будь-яка супутня терапія заборонена за 14 днів до кожного введення досліджуваного препарату, а також протягом кожного періоду дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі вимірювань монометилфумарату у плазмі визначали наступні фармакокінетичні параметри: C_{max}, $AUC_{0 \rightarrow last}$, $AUC_{0 \rightarrow inf}$, λ_z, T_{max}, $t_{1/2}$ та залишкову площу (%).</p> <p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на статистичній оцінці C_{max} та $AUC_{0 \rightarrow last}$.</p> <p>Препарати вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для C_{max}, та $AUC_{0 \rightarrow last}$ знаходились в межах 80,00%–125,00% на основі монометилфумарату.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторне обстеження, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ, показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	<p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на 90% довірчих інтервалах для співвідношення геометричних середніх для параметрів, що розглядалися. Цей метод еквівалентний двом одностороннім тестам з нульовою гіпотезою біоеквівалентності на рівні значущості 5%.</p> <p>Для всіх необхідних фармакокінетичних параметрів, було надано зведені статистичні дані, включаючи середнє значення, стандартне відхилення, медіану, мінімум і максимум. Дані були опрацьовані за допомогою методу ANOVA з використанням стандартних тестових факторів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	60 здорових добровольців чоловічої статі віком від 18 до 47 років.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Диметилфумарат, капсули, що містять мінітаблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, 240 мг до препарату порівняння Tecfidera®, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг показали, що після прийому разової дози натщесерце досліджуваного і референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{0 \rightarrow Last}$ склали 101.14-110.12%, C_{max} – 94.47-112.75%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для $AUC_{0 \rightarrow Last}$ та C_{max} .
21. Результати безпеки	<p>Були виявлені такі побічні реакції: біль у животі, високий систолічний артеріальний тиск, припливи жару, біль в епігастрії, біль у шлунку та нудота.</p> <p>Серйозних небажаних явищ не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC_{0 \rightarrow last}$, отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити закінчення, що лікарський засіб Диметилфумарат, капсули, що містять мінітаблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, 240 мг та референтний Tecfidera®, капсули гастрорезистентні тверді, 240 мг (Biogen Idec Ltd.) є біоеквівалентними при застосування разової дози натще.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Зареєстровано А.В.

 (П. І. Б.)