



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):	Небіполекс, таблетки по 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є гібридним лікарським засобом із доведеною біоеквівалентністю до оригінального продукту: Nebilet®, тому для цього продукту не проводились доклінічні дослідження. Доклінічний огляд (модуль 2.4) підготовлено на основі опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	доклінічні дослідження не проводилися
2) вторинна фармакодинаміка	доклінічні дослідження не проводилися
3) фармакологія безпеки	доклінічні дослідження не проводилися
4) фармакодинамічні взаємодії	доклінічні дослідження не проводилися
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	доклінічні дослідження не проводилися
2) всмоктування	доклінічні дослідження не проводилися
3) розподіл	доклінічні дослідження не проводилися

4) метаболізм	доклінічні дослідження не проводилися
5) виведення	доклінічні дослідження не проводилися
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	доклінічні дослідження не проводилися
7) інші фармакокінетичні дослідження	доклінічні дослідження не проводилися
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	доклінічні дослідження не проводилися
2) токсичність у разі повторних введень	доклінічні дослідження не проводилися
3) генотоксичність: in vitro	доклінічні дослідження не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	доклінічні дослідження не проводилися
4) канцерогенність:	доклінічні дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	доклінічні дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	доклінічні дослідження не проводилися
додаткові дослідження	доклінічні дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	доклінічні дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	доклінічні дослідження не проводилися
ембріотоксичність	доклінічні дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	доклінічні дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	доклінічні дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	доклінічні дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	доклінічні дослідження не проводилися

антигенність (утворення антитіл)	доклінічні дослідження не проводилися
імунотоксичність	доклінічні дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	доклінічні дослідження не проводилися
лікарська залежність	доклінічні дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	доклінічні дослідження не проводилися
токсичність домішок	доклінічні дослідження не проводилися
інше	доклінічні дослідження не проводилися
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	доклінічні дослідження не проводилися

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> 	<p style="text-align: center;">  _____ (підпис) <u>Представник Заявника: Менеджер департаменту із регуляторних питань ТОВ «ПОЛЬФАРМА ЮА»</u> <u>Вовкотруб Л.В.</u> (П.І.Б.) </p>
--	---

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)	Небіполекс, таблетки по 10 мг
2. Заявник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, порівняльне дослідження біодоступності препарату Небіволол 10 мг, таблетки (Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.) та Небілет® 5 мг, таблетки (Berlin-Chemie AG) натще у здорових чоловіків та невагітних жінок-добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічне: 15 червня 2020 р. – 21 липня 2020 р. Біоаналітичне: 23 липня 2020 р. – 28 липня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Отримали препарат дослідження: 22 Завершили дослідження: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити порівняльну біодоступність та внутрішньосуб'єкту варіабельність небівололу з препарату Небіволол 10 мг, таблетки та Небілет® 5 мг, таблетки натще у здорових дорослих, некурців, чоловіків та невагітних жінок-добровольців.

11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове дослідження (Досліджуваний препарат) або дослідження супутньої дози (Референтний препарат), рандомізоване, відкрите, з двома періодами, двома послідовностями, двома методами лікування, одноцентрове, двостороннє перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові, некурці (протягом щонайменше 6 місяців до першого прийому досліджуваного препарату) добровольці чоловічої статі та невагітні жінки віком від 18 років. 2. ІМТ в межах 18,5–30,0 кг/м² включно. 3. Вважаються здоровими згідно з історією хвороби, ЕКГ, життєвими показниками, результатами лабораторних досліджень та фізичного обстеження, визначеними головним дослідником/співдослідником. 4. Інтервал QTc < 440 мілісекунд для чоловіків і < 460 мілісекунд для жінок, якщо тільки головний дослідник/співдослідник не вирішить інакше. 5. Систолічний артеріальний тиск в межах 95–140 мм рт.ст. включно, діастолічний артеріальний тиск в межах 55–90 мм рт.ст. включно, частота серцевих скорочень в межах 50–100 уд/хв включно, якщо тільки головний дослідник/співдослідник не вирішить інакше. 6. Клінічні лабораторні показники знаходяться в межах останнього прийнятного діапазону лабораторних тестів BPSI, та/або показники були визнані головним дослідником/співдослідником як «не клінічно значущі». 7. Здатність розуміти суть дослідження та бути поінформованим про нього, за оцінкою персоналу BPSI. Здатність дати письмову інформовану згоду до початку будь-якої процедури, пов'язаної з дослідженням. Повинні бути здатні ефективно спілкуватися з персоналом клініки. 8. Здатність утримуватися від прийому їжі щонайменше 14 годин і вживати стандартну їжу. 9. Готовність бути добровольцем протягом усього періоду дослідження та готовність дотримуватися всіх вимог протоколу. 10. погодилися не робити татуювання та пірсинг до кінця дослідження. 11. погодилися не керувати автомобілем та не працювати з важкими механізмами, якщо відчувається запаморочення або сонливість після прийому препарату до повного відновлення розумової активності. 12. Жінки повинні були відповідати принаймні одній з таких вимог: <ul style="list-style-type: none"> • Бути стерильними у результаті хірургічного втручання протягом щонайменше 6 місяців; • Перебувати в постменопаузі щонайменше 1 рік; • погодилися уникати вагітності та використовувати прийнятні з медичної точки зору методи контрацепції щонайменше за 30 днів до початку дослідження та протягом 30 днів після його завершення (остання процедура дослідження).

	13. Чоловіки, які могли мати дітей, погодилися використовувати прийнятні з медичної точки зору методи контрацепції під час дослідження та протягом 30 днів після його завершення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Небіволол 10 мг, таблетки Спосіб застосування: Перорально, натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Небілет® 5 мг, таблетки Доза: 2 × 5 мг Спосіб застосування: Перорально, натще
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності розрахований 90%-й ДІ для співвідношення середніх геометричних значень показників AUC _t і C _{max} для рацемічного небіволулу має бути в діапазоні 80,00–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася за допомогою вимірювання життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ), клінічних лабораторних аналізів (включаючи гематологічний аналіз, аналіз сечі, біохімічний аналіз сироватки крові), тест на вагітність (лише для жінок), фізикальні обстеження та небажані явища, про які повідомляли суб'єкти, що отримували медикаментозне лікування.
18. Статистичні методи	Для рацемічного небіволулу для Досліджуваного та Референтного препаратів були надані описові статистичні дані (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) всіх параметрів фармакокінетики для рацемічного небіволулу. Дисперсійний аналіз, що включає послідовність, суб'єктів, вкладених у послідовність, період та лікування, був проведений для ln-трансформованих даних для AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} та на нетрансформованих даних для T _{max} , λ і T _{1/2} . T _{max} аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту (тест Вілкоксона). 90% довірчі інтервали (ДІ) співвідношення середніх геометричних значень Досліджуваного/Референтного препаратів для AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} були розраховані на основі LSMEANS і оцінки дисперсійного аналізу.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Demographics Table for All Subjects Dosed									
Subject No.	Age (years)	Height		Weight		BMI kg/m ²	Gender	Ethnicity	Race
		(cm)	(in)	(kg)	(lb)				
01	56	165.5	65.2	63.1	139.1	23.0	Male	Not Hispanic/Latino	White
02	70	156.9	61.8	56.1	123.7	22.8	Male	Hispanic/Latino	White
03	18	171.0	67.3	81.4	179.5	27.8	Male	Not Hispanic/Latino	Black
04	51	160.5	63.2	63.8	140.7	24.8	Female	Not Hispanic/Latino	Black
05	66	172.0	67.7	71.4	157.4	24.1	Male	Not Hispanic/Latino	White
06	44	170.0	66.9	84.1	185.4	29.1	Male	Not Hispanic/Latino	White
07	53	176.9	69.6	91.2	201.1	29.1	Male	Not Hispanic/Latino	Black
08	51	176.5	69.5	77.2	170.2	24.8	Male	Not Hispanic/Latino	Asian
09	32	174.8	68.8	81.9	180.6	26.8	Male	Not Hispanic/Latino	Black
10	55	155.3	61.1	65.4	144.2	27.1	Male	Not Hispanic/Latino	Asian
11	40	177.8	70.0	77.7	171.3	24.6	Male	Not Hispanic/Latino	White
12	63	171.0	67.3	78.5	173.1	26.8	Male	Not Hispanic/Latino	White
13	50	171.7	67.6	75.2	165.8	25.5	Female	Not Hispanic/Latino	Black
14	66	151.2	59.5	62.5	137.8	27.3	Female	Not Hispanic/Latino	Asian
15	68	182.8	72.0	86.1	189.8	25.8	Male	Not Hispanic/Latino	White
16	71	155.4	61.2	67.0	147.7	27.7	Female	Not Hispanic/Latino	White
17	30	160.6	63.2	60.9	134.3	23.6	Female	Not Hispanic/Latino	White
18	56	173.3	68.2	88.0	194.0	29.3	Male	Not Hispanic/Latino	White
19	69	159.4	62.8	74.0	163.1	29.1	Female	Not Hispanic/Latino	White
20	46	172.4	67.9	69.7	153.7	23.5	Male	Not Hispanic/Latino	Black
21	68	166.7	65.6	76.2	168.0	27.4	Female	Not Hispanic/Latino	Black
22	60	167.1	65.8	67.8	149.5	24.3	Male	Not Hispanic/Latino	White
Mean	54	167.7	66.0	73.6	162.3	26.1			
+/- SD	14	8.5	3.4	9.6	21.2	2.1			
Median	56	170.5	67.1	74.6	164.5	26.3			
Range	18-71	151.2-182.8	59.5-72.0	56.1-91.2	123.7-201.1	22.8-29.3			

20. Результати ефективності

	Геометричне середнє значення		Співвідношення середніх геометричних значень	90% ДІ	Коефіцієнт варіації в одного пацієнта (%)
	10 мг Небіволол	2x5 мг Небілет®			
AUC _t (пг.год/мл)	15539,84	15485,91	100,35	92,42–108,96	15,02
AUC _{inf} (пг.год/мл)	18404,62	18243,70	100,88	93,36–109,02	13,63
C _{max} (пг/мл)	2228,27	2347,17	94,93	86,10–104,68	17,87



21. Результати безпеки

Загалом після прийому Досліджуваного препарату в учасників було зафіксовано 5 легких НЯ.
Після прийому Референтного препарату у суб'єктів спостерігалось 3 легких НЯ.
Жодних НЯ, пов'язаних з клінічними лабораторними тестами, не спостерігалось у суб'єктів після закінчення дослідження.
Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний препарат Небіволол 10 мг, таблетки продемонстрував порівнянний ступінь та швидкість абсорбції рацемічного небіволулу з референтним препаратом Небілет® 2 × 5 мг, таблетки зі співвідношенням середніх геометричних значень (GMR) Досліджуваного/Референтного препаратів приблизно 100%

	<p>та 95% для AUC_t і C_{max}, відповідно, та з відповідним 90%-им ДІ в межах діапазону прийнятності ЕМА 80,00% — 125,00%. Біоеквівалентність була продемонстрована між досліджуваним та референтним препаратами у здорових, некурців чоловіків та невагітних жінок-добровольців натще.</p>
--	---

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> 	<p> (підпис) <u>Представник Заявника: Менеджер департаменту із регуляторних питань ТОВ "ПІЛЬФАРМА ЮА"</u> <u>Вовкотруб Л.В.</u> (П.І.Б.)</p>
---	--