

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються на державну реєстрацію



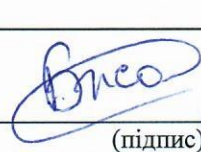
(перереєстрацію), а також експертизи матеріалів  
про внесення змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ДРІМЕКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній пачці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати  Згідно з вимогами розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого Наказом МОЗ України №460 від 23.07.2015 та відповідно до типу лікарського засобу (генеричний лікарський засіб) власні доклінічні дослідження не проводились, до матеріалів досьє включено матеріали щодо підтвердження фармацевтичної еквівалентності лікарського засобу, що реєструється, референтному лікарському засобу, а також докладну наукову бібліографію, що містить всі аспекти оцінки безпеки, посилання на огляд відповідної літератури та копії опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані
3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	Літературні дані

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Літературні дані
2) токсичність у разі повторних введень	Літературні дані
3) генотоксичність: in vitro	Літературні дані
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність:	Літературні дані
довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Літературні дані
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Літературні дані
ембріотоксичність	Літературні дані
пренатальна і постнатальна токсичність	Літературні дані
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Літературні дані
6) місцева переносимість	Літературні дані
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані
антигенність (утворення антитіл)	Літературні дані
імунотоксичність	Літературні дані
дослідження механізмів дії	Літературні дані
лікарська залежність	Літературні дані
токсичність метаболітів	Літературні дані
токсичність домішок	Літературні дані
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Берлінська Ж.А., фахівець із сертифікації ТОВ «ЗДРАВО»  
(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**

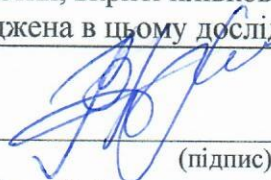
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДРІМЕКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери в картонній пачці
2. Заявник	ТОВ «ЗДРАВО», Україна
3. Виробник	Зентіва, к.с., Чеська Республіка
4. Проведені дослідження:	√ так    ні
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, ОДНОДОЗОВЕ, ПОВНЕ ПОВТОРНЕ ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ, ПОРІВНЮЮЧЕ АГОМЕЛАТИНУ 25 МГ(ТЕСТ), ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ, І ВАЛЬДОКСАН, 25 МГ ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ В УМОВАХ ГОЛОДУВАННЯ EudraCT No.: 2016-001050-18 Sponsor's Protocol Code No.: AGOMEL08195 QUINTA Study No.: 560/16
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 червня 2016 по 08 липня 2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: — фактична: 100

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для порівняння швидкості та ступеня всмоктування досліджуваного Агомелатину 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, і препарату порівняння Вальдоксан 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які вводили у вигляді одноразової дози 25 мг агомелатину здоровим добровольцям натщесерце. Загалом буде введено сто (100) здорових чоловіків і жінок. Суб'єкти, які відповідають усім критеріям включення, стабільні повільні та проміжні метаболізатори за CYP1A2 (фенотипування кофеїном під час скринінгу I та II), щоб зменшити внутрішньосуб'єктну варіабельність агомелатину.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження являло собою рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з повною повторністю, у якому порівнювали агомелатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг з таблетками, вкритими плівковою оболонкою, вальдоксан 25 мг у здорових добровольців натщесерце. Дизайн дослідження доступний у Таблиці II.</p> <p>Дослідження проводилося з використанням перехресного дизайну, який є найбільш застосовуваним і прийнятним дизайном для досліджень біоеквівалентності. Через відомий фармакокінетичний профіль агомелатину було визначено, що 48-годинний період виведення між прийомом препарату буде достатнім.</p> <p>Суб'єкти були залучені до дослідження та відсортовані відповідно до метаболічного співвідношення параксантин/кофеїн у скринінгу I та стабільності CYP1A2 у скринінгу II.</p> <p>Ранжирувані суб'єкти були випадковим чином розподілені до послідовностей лікування згідно з графіком рандомізації (додаткову інформацію див. у розділі 9.4.3). Графік рандомізації та дозування були доступні для статистика, QAU, Головного дослідника, Клінічних дослідників та іншого відповідального персоналу Клінічного відділу. Аналітики не мали доступу до графіка рандомізації.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії для включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років включно. Європеїдна раса.</li> <li>2) Некурці (тест на котинін)</li> <li>3) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно.</li> <li>4) Суб'єкт доступний протягом усього періоду дослідження та надав свою письмову інформовану згоду.</li> </ol>

	<p>5) Фізичне обстеження без істотних відхилень.</p> <p>6) Життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень.</p> <p>7) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінені клінічним дослідником як незначущі.</p> <p>8) Оцінка активності СYP1A2 (описано в розділі 9.3).</p> <p>9) Згода на використання засобів контрацепції протягом усього періоду дослідження як жінками, так і чоловіками.</p> <p>10) Готовність надати інформацію про фазу менструального циклу та тип і назву гормональної контрацепції, яку використовують жінки.</p> <p>11) Чеське громадянство.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Агомелатин, 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, прийнята натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Вальдоксан, 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, прийнята натщесерце
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, не дозволялися протягом 28 днів перед першою дозою або будь-які безрецептурні ліки протягом двох тижнів до першої дози, вітаміни або лікарські трави протягом 30 днів перед першим дозуванням і обмеження подовжувалося протягом кожного періоду дослідження (до закінчення процедури виходу). Гормональні контрацептиви або замітники були дозволені, якщо вони приймалися без значних змін протягом принаймні 3 місяців до першої дози та без змін під час дослідження. Ці обмеження також застосовувалися для кожного періоду дослідження до завершення дослідження.
□ 16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювались первинні фармакокінетичні параметри такі як AUC (0-t) (ng*hr/mL) та C <sub>max</sub> (ng/mL).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки було повідомлено про побічні явища та клінічно значущі відхилення від лабораторних тестів, фізичного обстеження та життєво важливих ознак.
18. Статистичні методи	<p>Було проведено дисперсійний аналіз наступних фармакокінетичних параметрів:</p> <p>AUC(0-t), C<sub>max</sub></p> <p>Статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS<sup>®</sup> GLM. Крім того, були виконані непараметричний тест Вілкоксона та медіанний тест t<sub>max</sub>.</p>

	Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих AUC(0-t) і Cmax як основних параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років включно, європеїдна раса, не палящі. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м2 включно.
20. Результати ефективності	Згідно з протоколом дослідження, параметри AUC(0-t) та Cmax для агомелатину використовувалися для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень тест-референс геометричних найменших квадратів середніх значень для AUC(0-t) і Cmax знаходилися в межах діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80 до 125,00%.
21. Результати безпеки	Результати щодо безпеки: шість суб'єктів зазнали загалом шість легких і два помірних побічних ефектів протягом дослідження. Загалом не було жодних побічних явищ, які розглядалися як пов'язані з пероральним застосуванням Агомелатин 25 мг, і жодних побічних явищ, які вважалися пов'язаними з пероральним застосуванням Вальдоксан 25 мг. Серйозних побічних ефектів не було.
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність між тестованим продуктом (Агомелатин, 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою) та референтним продуктом (Вальдоксан, 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою) була підтверджена в цьому дослідженні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Лось В.А., директор ТОВ «ЗДРАВО»  
 (П. І. Б.)

