

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):	Екзиста, капсули тверді, 300 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Цей продукт є генеричним препаратом Лірики, який доступний на європейському ринку. Посилання на доклінічні дані отримані з іноваційного лікарського засобу.
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)

Orloustek Alena
 (підпис) *RA Specialist, Poland*
 (П. І. Б.)

ul. Mariana Adamkiewicza 6A
 KRS 0000116426
 +48 22 732 77 00, fax +48 22 732 78 00

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)	Екзиста, капсули тверді, по 300 мг
2. Заявник	АТ «Адамед фарма», Польща
3. Виробник	«Адамед Фарма», Польща вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща (Виробник первинного та вторинного пакування, випуск серії); АТ «Адамед Фарма», Польща вул. Школьна 33, 95-054 Ксаверов, Польща (Виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування)
4. Проведені дослідження:	Дослідження з біоеквівалентності проводилося
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Код навчання: PRE-BIO-01-13 EudraCT Number: 2013-000845-38 <i>Рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності, у якому порівнювали одноразову дозу прегабаліну 300 мг у твердих капсулах (Pregabalin [Adamed Sp. z o.o.] проти Lyrica [Pfizer Limited]) натще у здорових добровольців.</i>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	10 липня 2013 р. відбувся ознайомчий візит, а 19 липня 2013 р. році був відображений перший суб'єкт. 10 серпня 2013 року останній Суб'єкт завершив дослідження, а 18 вересня 2013 року відбувся завершальний візит

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща, Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано – 26 суб'єктів Завершило – 25 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження полягала в оцінці фармакокінетичних властивостей і дослідженні біоеквівалентності прегабаліну з досліджуваного лікарського засобу (Прегабалін 300 мг тверді капсули, Adamed Sp. z o.o.) порівняно з референтним лікарським засобом (Лірика 300 мг тверді капсули, Pfizer Limited) що містить однакову кількість діючої речовини (прегабаліну) в тій самій лікарській формі, після прийом одноразової пероральної дози натщесерце. Другою метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість обох досліджуваних продуктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Єдиний центр, одноразова доза, відкрите, лабораторно сліпе, рандомізоване двоперіодне двостороннє перехресне дослідження в умовах голодування з періодом виведення 7 днів між двома введеннями досліджуваних продуктів (у період 1 і період 2).
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки європеїдної раси (віком від ≥ 18 до ≤ 55 років) з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м ² (включно), які не курили або не вживали тютюнові вироби протягом щонайменше 3 місяців до дня скринінгу були зареєстровані. Обов'язковими умовами для участі в дослідженні були: добрий загальний стан здоров'я, відсутність серйозних захворювань як зараз, так і в минулому, підтверджених фізичним оглядом, історією хвороби та результатами клінічних і лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Екзиста, капсули тверді; застосовується перорально; 300 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лірика, капсули тверді ; застосовується перорально, 300 мг
15. Супутня терапія	н/з

16. Критерії оцінки ефективності	Висновок про біоеквівалентність досліджуваного продукту з препаратом порівняння ґрунтувався на результати для ln-трансформованих C _{max} і AUC(0-t) прегабаліну (первинні кінцеві точки фармакокінетичного дослідження). Якщо 90% довірчі інтервали для співвідношення $\mu T/\mu R$ (середнє геометричне для досліджуваної та еталонної форми) первинних фармакокінетичних параметрів C _{max} і AUC(0-t) прегабаліну були повністю включені в допустимий діапазон 80,00-125,00%, тест
17. Критерії оцінки безпеки	Усі суб'єкти, які брали участь у дослідженні принаймні один раз, були частиною аналізу безпеки. Клінічну безпеку досліджуваного та контрольного препарату після введення одноразової дози здоровим суб'єктам оцінювали з урахуванням історії хвороби, фізичного огляду, життєво важливих ознак (частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), температура тіла), 12-відведений електрокардіограма (ЕКГ), клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, аналіз сечі, серологія, коагуляція та сеча при вагітності) тести (тільки для жінок) і моніторинг побічних явищ. Інформацію про побічні ефекти було отримано шляхом медичних спостережень, аналізу лабораторних тестів і спонтанних повідомлень суб'єктів після введення препарату та зареєстровано дослідниками за допомогою СТСАЕ v. 4.03 [9]
18. Статистичні методи	Описову статистику проводили для всіх фармакокінетичних параметрів прегабаліну, включаючи середнє арифметичне, середнє геометричне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, медіану, діапазон, мінімум (мін.) і максимум (макс.). Випробуваний і еталонний продукти були оцінені як біоеквівалентні на підставі дисперсійного аналізу (ANOVA) з факторами послідовності, суб'єкта в послідовності, періоду та лікування. Вирішальним критерієм були параметри AUC(0-t) і C _{max} для вихідної сполуки

	(прегабалін), тоді як AUC(0-∞) та інші змінні вважалися вторинними фармакокінетичними параметрами та становили підтверджувальні дані.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група з 26 здорових європеїдних суб'єктів була рандомізована та отримувала дозу (21 чоловік та 5 жінок). Усі рандомізовані суб'єкти були визнані здоровими на основі історії хвороби, фізичного обстеження та клінічної картини лабораторних досліджень
20. Результати ефективності	Не заявлялися
21. Результати безпеки	Клінічна частина дослідження була завершена без летальних випадків, SAEs та підозрілих неочікуваних серйозних побічних реакцій (SUSARs). Під час дослідження було зареєстровано 99 несерйозних побічних ефектів у 26 суб'єктів. 23 піддослідних вважалися ймовірно пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, 27 як ймовірно пов'язані, 48 як безперечно пов'язані та 1 як не пов'язані. Інтенсивність цих побічних явищ була класифікована як легка у 69 випадках, як помірна у 27 випадках, як важка або значуща з медичної точки зору, але не загрозлива життю у 3 випадках. Обидва досліджувані препарати спричинили однакову кількість побічних явищ (препарат порівняння – 50 побічних явищ, досліджуваний препарат – 49 побічних явищ). На основі клінічних результатів дослідження було чітко продемонстровано, що досліджувана форма прегабаліну переносилася так само, як і референтний препарат. Профілі безпеки обох рецептур схожі та не відрізняються від інформації, описаної в брошурі для дослідника.
22. Висновок (заключення)	На основі клінічних результатів дослідження було чітко продемонстровано, що досліджувана форма прегабаліну переносилася так само, як і референтний препарат. Профілі безпеки обох препаратів

	<p>подібні та не відрізняються від інформації, описаної в Брошурі дослідника.</p> <p>На підставі статистичних результатів для вихідного препарату (прегабаліну) можна зробити висновок, що досліджуваний продукт Прегабалін 300 мг тверді капсули (Adamed Sp. z o.o.) є біоеквівалентним препарату порівняння Lyrica 300 мг тверді капсули (Pfizer Limited). Критерії біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування прегабаліну відповідно до критеріїв, установлених у протоколі дослідження, були дотримані: 90% довірчий інтервал для співвідношення AUC(0-t) прегабаліну та C_{max} T/R лежить у стандартному прийнятному діапазоні біоеквівалентності 80,00–125,00%. Такий аналіз був еквівалентним двом одностороннім параметричним t-тестам за Шуірманном. Порівняльна статистика, проведена для вторинних фармакокінетичних параметрів: AUC(0-∞), T_{max}, AUC_%Extrap_Obs, Kel і T_{1/2} для прегабаліну, не виявила суттєвих відмінностей між досліджуваним і еталонним продуктами, що підтверджує біоеквівалентність двох складів.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Orłowski Michał, RA specialist, Poland
 Adamed Pharmaceuticals S. A.
 ul. Marii Skłodowej-Curie 6A
 05-152 Czosnow
 KRP 731-17-51-025, KRS 0000116926
 tel +48 22 732 77 00, fax +48 22 732 78 00

(П. І. Б.)